

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**E.A.P. DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Índice de masa corporal y esteatosis hepática no  
alcohólica evaluada mediante imagenología  
ultrasonográfica**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología  
Médica en el área de Radiología

**AUTOR**

Angelica Beatriz Feria Rodriguez

**ASESOR**

Luz Enith Filomeno Arce

Lima - Perú

2016

### **AGRADECIMIENTOS:**

- Al licenciado tecnólogo médico Franco Bianchi por haberme inspirado en la realización de este proyecto.
- A la doctora Luz Filomeno por haber aceptado asesorarme y apoyarme con su paciencia y comprensión.
- A todos los que me apoyaron académica y emocionalmente para la realización de este proyecto.

## **DEDICATORIA**

A mi madre, María Rodríguez, que es uno de mis motivos de lucha y esfuerzo constante.

A mi familia en general, por ser lo más importante en mi vida.

A la UNMSM, por brindarme muchos de los conocimientos requeridos en mi vida profesional.

## ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MÉTODOS.....	33
III. RESULTADOS .....	39
IV. DISCUSIÓN .....	54
V. CONCLUSIONES.....	55
VI. RECOMENDACIONES.....	57
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
VIII. ANEXOS.....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

### **TABLA Nº 1**

<b>DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN GRUPOS DE EDADES.....</b>	<b>39</b>
--	-----------

### **TABLA Nº 2**

<b>DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL SOCIOECONÓMICO .....</b>	<b>40</b>
---	-----------

### **TABLA Nº 3**

<b>DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN IMC .....</b>	<b>42</b>
--	-----------

### **TABLA Nº 4**

<b>RESULTADO DE LAS IMÁGENES ULTRASONOGRÁFICAS SEGÚN GRADO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SEXO .....</b>	<b>47</b>
---	-----------

### **TABLA Nº 5**

<b>ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA SEGÚN CATEGORÍAS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL .....</b>	<b>49</b>
---	-----------

## ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

### GRÁFICA N° 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN GRUPOS DE EDADES..... 40

### GRÁFICA N° 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL  
SOCIOECONÓMICO ..... 41

### GRÁFICA N° 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO  
GRASO SEGÚN EL IMC..... 43

### GRÁFICO N° 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO  
GRASO SEGÚN IMC POR SEXO..... 44

### GRÁFICA N° 5

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO  
GRASO SEGÚN SEXO..... 45

### GRÁFICA N° 6

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO  
GRASO SEGÚN PROCEDENCIA ..... 46

### GRÁFICA N° 7

RESULTADO DE LAS IMÁGENES ULTRASONOGRÁFICAS SEGÚN GRADO  
DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SEXO ..... 48

### GRÁFICA N° 8

DISTRIBUCIÓN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA  
SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL ..... 49

**FIGURA Nº 1**

<b>EQUIPO DE ULTRASONOGRAFÍA .....</b>	<b>51</b>
--	-----------

**FIGURA Nº 2**

<b>CARACTERÍSTICA ECOGRÁFICA DEL GRADO I DE LA EHGNA.....</b>	<b>52</b>
---	-----------

**FIGURA Nº 3**

<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DEL GRADO II DE LA EHGNA.....</b>	<b>53</b>
--	-----------

**FIGURA Nº 4**

<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DEL GRADO III DE LA EHGNA.....</b>	<b>54</b>
---	-----------

## RESUMEN

**Introducción:** La esteatosis hepática no alcohólica es una hepatopatía que está muy relacionada a distintos factores como diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidad; siendo esta última un factor de aumento en la población a nivel mundial. **Objetivo:** Determinar la relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica, según sus grados. **Diseño:** El presente estudio es observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal. **Lugar:** Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical. **Participantes:** Todos los pacientes con sintomatología de disfunción hepática que acuden ambulatoriamente al servicio de ecografía y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Más del 50% de pacientes correspondieron al grupo etario adulto (38 a 57 años), el 70.8% del total correspondieron al sexo femenino, el total de pacientes presentaron un IMC elevado, sobrepeso (45.8%), obesidad tipo I (39.6%) y obesidad tipo II (14.6%), según la procedencia, el 47.9% fueron provenientes del distrito de Ate y el 54.16% del total correspondieron a personas con un nivel socioeconómico de ingresos menores al sueldo mínimo. Según los grados de la EHGNA, el 62.5% del total corresponde al grado I, el 35.4% corresponde al grado II y el 2% correspondió al grado III. La relación entre el IMC y la EHGNA según grados fue para el grado I, un 63.3% presentaron sobrepeso, en el grado II, la mayor parte correspondió a la obesidad tipo I (47.1%) y en el grado III, el 100% correspondieron a obesidad tipo II. La prevalencia estimada para el periodo de Julio a Diciembre del 2016 en el Centro de Apoyo al Diagnostico Medico Medical fue de 47% de pacientes con características de EHGNA. **Palabras clave:** Esteatosis hepática no alcohólica, imagenología ultrasonográfica, índice de masa corporal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Nonalcoholic hepatic steatosis is a liver disease that is closely related to different factors such as type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, obesity; The latter being a factor of increase in the population worldwide. **Objective:** To determine the relationship between body mass index and nonalcoholic hepatic steatosis evaluated by ultrasonographic imaging. **Design:** This study is observational, descriptive, prospective and cross-sectional. **Location:** Medical, Medical Diagnostic Support Center. **Participants:** all patients with symptoms of hepatic dysfunction who go to the ambulatory ultrasound service and meet the inclusion and exclusion criteria. **Results:** More than 50% of the patients corresponded to the adult age group (38 to 57 years), 70.8% of the total corresponded to the female sex, the total of patients had a high BMI, overweight (45.8%), type I obesity (39.6%) and type II obesity (14.6%), according to the source, 47.9% came from the district of Ate and 54.16% of the total corresponded to people with a socioeconomic level of income lower than the minimum wage. According to the degrees of NAFLD, 62.5% of the total corresponds to grade I, 35.4% corresponds to grade II and 2% corresponded to grade III. The relationship between BMI and NAFLD according to grade was for grade I, 63.3% were overweight, in grade II, most corresponded to type I obesity (47.1%) and in grade III, 100% corresponded to type II obesity. The estimated prevalence for the period from July to December of 2016 in the Medical, Medical Diagnostic Support Center was 47% of patients with NAFLD characteristics. **Key words:** Nonalcoholic hepatic steatosis, ultrasonographic imaging, body mass index.





## I. INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica o enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una hepatopatía que puede progresar a la fase terminal si no se lleva un control o un diagnóstico oportuno, esta se caracteriza por generar cambios histológicos en el hígado que son muy idénticos a aquellos que son inducidos por el consumo excesivo de alcohol, pero sin su consumo ; estos cambios se producen por el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis hepática leve o grado I) y pudiendo evolucionar hasta cuadros de cirrosis, cáncer hepatocelular e incluso llegar a la muerte. (1)

Existen muchos factores que pueden estar relacionados con esta enfermedad, entre ellos la dislipidemia, la diabetes tipo 2, el uso de dextrosa intravenosa en la última semana de gestación, la hiperlipidemia o hipercolesterolemia o ambas y la obesidad, siendo esta última un factor de gran importancia ya que ha tenido un gran aumento en los últimos años, algunos estudios relacionan el acúmulo de grasa visceral con la patogénesis de la EHGNA. (2)

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador que relaciona el peso y la talla mediante un cálculo matemático con la finalidad de identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. En el 2014, el 39% de los adultos de 18 a más años tenían sobrepeso y el 13% eran obesos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS); la prevalencia mundial de la obesidad se ha duplicado entre 1980 y 2014, considerándola como una epidemia a nivel mundial. (3)

En el 2010 se estimaba una prevalencia de EHGNA de 20 a 30% en países occidentales, siendo más frecuente en hombres que en mujeres, del 80 al 90% de los casos, eran adultos obesos, del 30 a 50% tenían diabetes y un 90% de los pacientes mostraban hiperlipidemia, cuyos valores están muy influenciados por el método diagnóstico y las características de la población, especialmente los estilos de vida. (4)

En un estudio realizado en Estados Unidos el 2011 se encontró que el 46% de la población estudiada presentaba EHGNA, de estos el 58.3% eran hispanos, el 44.4% de raza blanca y el 35.1% afroamericanos. (5)

Los estudios realizados en el Perú, entre 2001 y 2006 en personas con sobrepeso y obesidad demostraron que el 80% tenían algún grado de EHGNA (6); además, en otro estudio realizado el 2011 se encontró una prevalencia del 46.48% de esteatosis hepática (7), estos datos nos muestran una frecuencia significativa de la enfermedad en nuestro país y con ello, el riesgo de padecer enfermedades asociadas, además de la influencia con un elevado índice de masa corporal.

El diagnóstico de esteatosis hepática tiene como prueba infalible la biopsia hepática, sin embargo este procedimiento consta de una intervención invasiva y no se puede someter a todos los pacientes con sospecha de la enfermedad a esta prueba, por lo que la ecografía es la técnica de imagen de primera elección por ser no invasiva, económica y de gran sensibilidad y especificidad (8), esta técnica puede mostrar los grados de esteatosis hepática, cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal, importantes para establecer un tratamiento oportuno al paciente, por lo tanto ayuda al limitar la cantidad de pacientes que pueden necesitar realmente una biopsia hepática.

Esta investigación busca determinar la relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica, según sus grados, para describir la situación actual en nuestro país, el presente estudio pretende dar respuesta a la siguiente pregunta:

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica, según sus grados?

### **2.1 OBJETIVOS**

#### **2.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica, según sus grados.

### **2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir los casos clínicos según edad, sexo, índice de masa corporal, procedencia y nivel socioeconómico del paciente.
2. Describir las imágenes ecográficas de los casos clínicos encontrados en las pruebas.
3. Determinar la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica.

## **2.2 MARCO TEÓRICO**

### **2.2.1 ANTECEDENTES**

Martín V., Gonzáles R., Mendoza J., García L. y Moreno R. En su investigación *“ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA”* (2013)

Encuentran que la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una enfermedad de prevalencia en aumento, que suele ser parte del síndrome metabólico y se asocia con enfermedades como diabetes mellitus (DM) tipo 2 y obesidad. En su patogenia intervienen factores como el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias. La prueba de elección actual para el diagnóstico de la EHGNA es la biopsia hepática; sin embargo, existe un número creciente de pruebas diagnósticas “no invasivas”, que pueden ayudar a limitar el uso de la biopsia. Entre ellas destacan los índices serológicos (Steato Test, Fibro Test, NFL) o las pruebas de imagen (ecografía, FibroScan). El tratamiento de la EHGNA se basa principalmente en la corrección de los factores causales (diabetes, obesidad, síndrome metabólico). La modificación del estilo de vida, principalmente la dieta y el ejercicio físico, son pilares fundamentales para corregir y evitar la progresión de la EHGNA a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Las diferentes aproximaciones farmacológicas que han sido ensayadas no han sido efectivas de

una manera significativa. En última instancia, en estadios avanzados de la enfermedad hepática secundaria a la EHNA, el trasplante hepático es una alternativa eficaz. (9)

Williams C, Stengel J, Harrison S y col. En su investigación *“PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA Y LA ESTATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN POBLACIÓN DE MEDIANA EDAD USANDO ULTRASONIDO Y BIOPSIA HEPÁTICA: UN ESTUDIO PROSPECTIVO”* (2011)

Obtuvieron como resultados que 400 pacientes fueron estudiados. 328 pacientes completaron el cuestionario y ultrasonido. La edad media (28 – 70 años) era de 54.6 años (7.35); 62.5% de raza blanca, 22% hispanos y el 11.3% afroamericanos; 50.9% mujeres; índice medio de masa corporal (IMC) calculado como kg/m, fue de 29.8 (5.64); y la prevalencia de diabetes e hipertensión fue de 16.5% y 49.7% respectivamente. La prevalencia de hígado graso no alcohólico fue de 46%. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) se confirmó en 40 pacientes (12.2% de la cohorte total, el 29.9% de los pacientes positivos de ultrasonido). Los hispanos tuvieron la mayor prevalencia de hígado graso no alcohólico (58.3%), luego los de raza blanca (44.4%) y afroamericanos (35.1%), pacientes con NAFLD tenían más probabilidades de ser varones (58.9%), mayores ( $P = .004$ ), hipertensión ( $P < 0.00005$ ) y diabéticos ( $P < 0.00005$ ). Ellos tenían un mayor índice de masa corporal ( $P < 0.0005$ ), comía comida rápida con más frecuencia ( $P = 0.049$ ) y no hacían ejercicio ( $P = 0.02$ ) que sus contrapartes non-alcoholic fatty liver disease (no-NAFLD). Los hispanos tenían una mayor prevalencia de EHNA en comparación de los de raza blanca (19.4% vs 9.8%,  $P = 0.03$ ). Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, índice de masa corporal, insulina, cuantitativa sensibilidad a la insulina de verificar los índices y citoqueratina-18 correlacionado con EHNA. Entre los 54 pacientes diabéticos, se encontró NAFLD en el 74% y NASH en 22.2%. (5)

Vidal G. En su estudio *“LA CORRELACIÓN DE LA ANATOMÍA ECOGRÁFICA CON LA ANATOMÍA PATOLÓGICA SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS*

## *HEPÁTICA EN EL AMBIENTE DE ULTRASONOGRAFÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA FAP" (2011)*

Los resultados de la investigación muestran que, de los 71 pacientes sometidos al examen ecográfico, el 53.5% fue varón (38 pacientes) y el 46.5% fue mujer (33 pacientes). También se encontró una correlación altamente significativa ( $p < 0.01$ ) entre la ecografía y la anatomía patológica en el diagnóstico de esteatosis hepática o ausencia de la patología, se encontró una prevalencia de la enfermedad de 46.48%. (7)

### **2.2.2 Bases Conceptuales**

#### **EL HÍGADO**

##### **ANATOMÍA**

El hígado es un órgano intra-torácico, situado detrás de las costillas y cartílagos costales, separado de la cavidad pleural y de los pulmones por el diafragma. Esta localizado en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal y se proyecta a través de la línea media hacia el cuadrante superior izquierdo. Este órgano se encuentra en una cápsula fibrosa (Glisson), sus medidas son en su diámetro mayor o transversal, 20 a 22,5 cm. En la faz lateral derecha, verticalmente, mide cerca de 15 a 17cm y en su diámetro dorso-ventral, 10 a 12.5 cm, está en el mismo nivel que la extremidad craneal del riñón derecho.

El tejido del parénquima hepático está compuesto de lóbulos unidos por un tejido areolar extremadamente fino en el cual se ramifican la vena porta, la arteria hepática, las venas hepáticas, vasos linfáticos y nervios, estando todo el conjunto revestido por una túnica fibrosa y una serosa.

El espacio porta son los espacios existentes en todo el parénquima, donde se encuentran distribuidas las ramas menores de la vena porta, de la arteria hepática y de los ductos biliares. Estas tres estructuras están unidas por un delicado tejido conjuntivo, a la cápsula fibrosa perivascular o cápsula de Glisson. (10)

El hígado, desde el punto de vista funcional, se divide en 8 segmentos, los cuales siguen la distribución de los pedículos portales y de las venas hepáticas. Las 3 principales venas hepáticas (vena suprahepática derecha, media e izquierda) dividen al hígado en 4 sectores, estos se encuentran separados por las cisuras que contienen una vena hepática. El lóbulo izquierdo comprende del segmento 2, 3 y 4; mientras que el lóbulo derecho comprende a los segmentos 5 y 8 que conforman el sector paramediano y 6 y 7 que conforman el sector lateral derecho. El lóbulo caudado o de Spiegel corresponde al segmento 1.

La vascularización venosa sale del hígado por las venas suprahepáticas derecha, media e izquierda y desembocan en la vena cava inferior. La irrigación linfática se inicia a nivel del parénquima con los vasos colectores profundos (ascendentes, siguen las venas hepáticas hasta alcanzar a los ganglios mediastínicos descendentes), drenan por la porta a los ganglios hepáticos situados alrededor del colédoco y tronco principal de la porta, estos desembocan en el nódulo celiaco y luego en el conducto torácico.

El hígado presenta inervación simpática y parasimpática proveniente de los nervios vago, gastrohepático y de la porción celiaca del plexo celiaco. Las arterias están inervadas por fibras simpáticas y los conductos biliares reciben inervación tanto simpática como parasimpática.

Los lóbulos hepáticos suponen la principal masa del parénquima. Sus lobulillos hepáticos (unidad funcional básica), con aproximadamente 2mm de diámetro, dan un aspecto maculado a la superficie del órgano. Son más o menos hexagonales, con las células agrupadas en torno a una vena centrolobulillar, división menor de la vena hepática. Las paredes adyacentes de los lóbulos vecinos hexagonales están unidas entre sí por una cantidad mínima de tejido conjuntivo.

Cada lóbulo consiste en un conjunto de células (células hepáticas), distribuidas en placas y columnas radiadas, irregulares, entre los cuales se encuentran los canalículos biliares que son canales de 1 a 2 micromicras de diámetro, están constituidos por depresiones de las membranas plasmáticas de las células vecinas y separados del espacio vascular por uniones íntimas, estos espacios

intercelulares se consideran las raíces más extremas del árbol biliar y contienen unos microfilamentos intracelulares de actina y miosina, los cuales ayudan a impulsar el líquido biliar hacia los espacios porta.

Los canales biliares comienzan en las zonas centrolobulillares y se van uniendo progresivamente hasta drenar en los conductos biliares que drenan en los conductos interlobulillares situados en los espacios porta. Estos conductos interlobulillares se fusionan en conductos septales cada vez más grandes hasta formar en el hilio del hígado con dos conductos hepáticos principales (derecho e izquierdo), estos se unen y forman el conducto hepático común, el cual recibe al conducto cístico proveniente de la vesícula para formar el colédoco, este se sitúa entre las hojas del epiplón menor, delante de la vena porta y a la derecha de la arteria hepática. Este conducto conduce a la bilis a la segunda porción duodenal a través de la ampolla de Vater.

La irrigación de los conductos biliares proviene, en mayor medida, de la arteria hepática derecha y la sangre que fluye por el plexo peribiliar drena en los sinusoides hepáticos a través de las ramas interlobulillares de la vena porta. Los vasos linfáticos de los conductos hepáticos, cístico y la porción proximal del colédoco drenan en ganglios del hilio hepático. La inervación del sistema biliar es parasimpática, deriva de ramas del nervio vago y también simpáticas derivadas de fibras que salen del ganglio celíaco que acompañan la irrigación arterial.

La vía biliar accesoria está constituida por la vesícula y el conducto cístico. La vesícula es un reservorio fibromuscular para la bilis, está unida a la superficie inferior del lóbulo hepático derecho y, por lo general, se encuentra por arriba de la primera porción del duodeno. Tiene forma de pera y en el adulto mide alrededor de 3 cm de ancho y 7 cm de longitud. Contiene aproximadamente de 30 a 50 ml de bilis en máxima distensión. Está dividida en 4 partes: el fondo situado adelante y que sobrepasa el borde anterior del hígado, el cuerpo, el infundíbulo y el cuello que se aproxima al pedículo hepático.

Dentro del cuello de la vesícula biliar y en la pared del conducto cístico se encuentran pliegues espirales de mucosa llamados válvulas de Heister. La pared



vesicular está formada por varias capas: serosa, fibromuscular, submucosa y mucosa.

La arteria cística originada en la arteria hepática irriga el cuello de la vesícula biliar, aquí se divide en 2 ramas: derecha e izquierda, que rodean la vesícula y le suministran una red de finas arteriolas. Para el conducto cístico, las arterias son recurrentes e irrigan la unión cístico-hepática. En cuanto al drenaje venoso, existen 2 vías: la superficial con venas satélites de las arterias que terminan en la porta derecha, y las profundas, que drenan en las venas portas intrahepáticas.

(11)

Los vasos linfáticos se originan en la red submucosa, se dirigen al ganglio linfático del cuello de la vesícula y también a los ganglios del pedículo hepático. La innervación de la vesícula nace en los plexos hepáticos anterior y posterior.

## **FISIOLOGÍA HEPÁTICA**

El lobulillo hepático, se compone de múltiples placas celulares hepáticas y entre ellas se encuentran canalículos biliares que drenan en los conductos biliares, en los tabiques fibrosos que separan los lobulillos hepáticos adyacentes.

El hígado contiene células con la capacidad de reacción química, en este órgano se procesan y sintetizan numerosas sustancias transportadas a otras regiones del organismo que cumplen funciones metabólicas diferentes.

### **Funciones metabólicas del hígado**

- **Metabolismo de los carbohidratos**

El hígado es importante para mantener la glucemia dentro de los límites normales. El almacenamiento de glucógeno permite al hígado almacenar el exceso de glucosa de la sangre y luego devolverlo a ella cuando la glucemia desciende de manera peligrosa, esta es la función amortiguadora de la glucosa en el hígado.

El hígado retiene los carbohidratos procedentes de la alimentación, transforma la glucosa en glucógeno para poder almacenarla en el interior de la célula hepática (gluconeogénesis), en ausencia de glucosa es capaz de transformar los

aminoácidos y los lípidos en glucógeno (glucogeneogénesis) y, finalmente, puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar esta en ácido pirúvico (glucólisis). El papel que desempeña el hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono en el período de ayuno es diferente del de la fase posprandial. El ayuno determina una disminución de la secreción de insulina, por lo que la captación insulino dependiente de glucosa en el músculo, el tejido adiposo y el hígado cesa por completo; sin embargo, la del cerebro, las células sanguíneas y la médula renal debe continuar para satisfacer las necesidades energéticas de estos tejidos.

Esta homeostasia de la glucosa se mantiene durante el período de ayuno gracias a que el hígado tiene la capacidad de ir produciendo glucosa a medida que esta es utilizada por los tejidos. En la fase posprandial la glucosa procedente de la dieta se metaboliza y distribuye por diferentes tejidos. El 15 % del total de la glucosa ingerida es utilizado por los tejidos adiposo y muscular, una cuarta parte de ella pasa directamente al cerebro y a la médula renal, y el resto es captado por el hígado, donde se acumula en forma de glucógeno.

Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son convertidos por el hígado en glucosa y, posteriormente, en glucógeno.

- **Metabolismo de los lípidos**

Las funciones del hígado en el metabolismo de las grasas son la oxidación de ácidos grasos para proveer energía destinada a otras funciones corporales, la síntesis de grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y casi todas las lipoproteínas y la síntesis de grasas a partir de las proteínas y los carbohidratos.

Para extraer energía de las grasas neutras, primero se escinde la grasa en glicerol y ácidos grasos, luego se rompen los ácidos grasos mediante B-oxidación en radicales acetilo de dos carbonos que forman la acetil-coenzima A (acetil-CoA). Esta ingresa en el ciclo del ácido cítrico para oxidarse y liberar cantidades ingentes de energía. La B-oxidación puede realizarse en todas las células del organismo, sobre todo en el hígado, este no puede usar toda la acetil-CoA

formada, por eso, la acetil-CoA se transforma en ácido acetoacético, un ácido muy soluble, por la condensación de dos moléculas de acetil-CoA. El ácido acetoacético de las células hepáticas pasa al líquido extracelular y luego es transportado por el organismo y absorbido por los demás tejidos. Estos tejidos reconvierten, por su lado, el ácido acetoacético en acetil-CoA y luego, la oxidan de la manera acostumbrada. A través de estos mecanismos el hígado se responsabiliza de una porción esencial del metabolismo de las grasas.

El hígado sintetiza ácidos grasos a partir de precursores hidrocarbonados. La lipogénesis en los hepatocitos depende de la autorregulación ejercida por la llegada al hígado de ácidos grasos, tanto exógenos como endógenos. Los ácidos grasos hepáticos se destinan a la oxidación como fuente de energía para el metabolismo celular, la esterificación del colesterol hepático, la síntesis de fosfolípidos y la resíntesis de triglicéridos para su depósito y para su secreción al plasma en las prebetalipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Metabolismo hepático del colesterol: si bien todas las células del organismo son capaces de sintetizar colesterol, el hígado y, en menor cuantía, el intestino, son los órganos que producen la mayor parte. El colesterol se forma a partir del acetato, la enzima limitante en la cadena sintética es la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa; esta enzima está sujeta a un control que depende, por una parte, de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y, por otra parte, del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. Asimismo, el colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, por lo que las necesidades de sales biliares modularán en parte la síntesis del colesterol. Cerca del 80% del colesterol que se sintetiza en el hígado se convierte en sales biliares que segregan a la bilis, el resto se transporta con las lipoproteínas por la sangre hacia las células de los tejidos.

Los fosfolípidos también se sintetizan en el hígado y se transportan sobre todo con las lipoproteínas. Las células utilizan el colesterol y los fosfolípidos para formar las membranas, las estructuras intracelulares y numerosas sustancias químicas esenciales para el funcionamiento celular. (12)

- **Metabolismo de aminoácidos y proteínas**

Las funciones principales del hígado en el metabolismo de las proteínas son la desaminación de los aminoácidos, la formación de urea para eliminar el amoníaco de los líquidos corporales, la formación de proteínas plasmáticas y la interconversión de los distintos aminoácidos y síntesis de otros compuestos a partir de los aminoácidos.

Para la conversión de aminoácidos en carbohidratos o grasas, se precisa de su desaminación. En condiciones normales, el hígado cataboliza más de la mitad de los aminoácidos exógenos, procedentes de la hidrólisis de las proteínas y de los péptidos alimentarios, transformándolos en urea, esta elimina el amoníaco de los líquidos corporales. Mediante la desaminación se producen grandes cantidades de amoníaco, las bacterias del intestino fabrican alguna cantidad supletoria que se absorbe por la sangre, si falta el hígado para sintetizar urea la concentración plasmática de amoníaco se elevaría con rapidez y provocaría un coma hepático y la muerte.

La mayoría de las proteínas del organismo son continuamente destruidas y resintetizadas. El hígado constituye precisamente uno de los reservorios más importantes de aminoácidos libres; de este modo, se asegura la síntesis de las proteínas que emplea para su propia estructura y función secretora, de las enzimas de membrana, cuya continua renovación permite regular numerosas reacciones metabólicas, y de todas las proteínas 269 plasmáticas (albúmina sérica, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, glucoproteínas, transferrina, ceruloplasmina), excepto las inmunoglobulinas, que son sintetizadas por las células plasmáticas. La proteína plasmática más abundante y mejor conocida es la albúmina. Su síntesis se produce en los polirribosomas unidos al retículo endoplásmico. La producción diaria normal de albúmina sérica es de 11 a 14 g y su vida media de 20 a 26 días. (13)

- **Metabolismo de la bilirrubina**

La bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hem de varias proteínas. El 85 % proviene de los hematíes circulantes maduros, destruidos en el sistema reticulohistiocitario por conversión y posterior reducción de esta a bilirrubina. Los mecanismos que determinan la conversión del hem de la hemoglobina en bilirrubina son poco conocidos. Se cree que la rotura de los enlaces alfa-metilo del anillo de la protoporfirina del hem da lugar a la pérdida de un átomo de carbono y a la formación de una molécula de bilirrubina. La globina y el hierro de la hemoglobina se eliminan cuando la primera pasa a la circulación sanguínea, y el segundo al hígado en forma de depósito.

El 15 % de la bilirrubina restante tiene un origen distinto, procede del catabolismo de hemoproteínas hísticas, como mioglobina, catalasas y citocromos, en particular el citocromo P 450, y de la destrucción en la médula ósea de hematíes inmaduros.

Una vez formada, la bilirrubina pasa a la circulación sanguínea y se une a la albúmina para ser transportada hasta el polo sinusoidal de la célula hepática, evitándose de esta forma su entrada en los tejidos. En la célula hepática, la bilirrubina se desprende de la albúmina y pasa a su interior por la acción de 2 proteínas citoplasmáticas: Y (ligandina) y Z.

La bilirrubina se conjuga en el retículo endoplásmico, transformándose en glucurónido de bilirrubina. Esta conjugación se realiza gracias a la transferencia de glucurónido procedente del ácido uridindifosfato-glucurónido (UDPGA), a la bilirrubina, en presencia de una enzima, la glucuroniltransferasa, que actúa como catalizador. Probablemente existe un segundo sistema enzimático que interviene en la conjugación de la bilirrubina, ya que el principal pigmento biliar que se encuentra en la bilis es el diglucurónido de bilirrubina.

De esta forma, la bilirrubina libre o no conjugada, sustancia tóxica para el organismo y liposoluble, se transforma, al conjugarse, en un producto atóxico y soluble en agua, capaz de ser eliminado por la bilis. Una vez convertida en un

pigmento hidrosoluble, la bilirrubina es excretada de la célula hepática al canalículo biliar por un mecanismo de transporte activo, en el que seguramente interviene alguna enzima de origen desconocido. (14)

- **Metabolismo de los fármacos**

El tiempo de actividad de muchos fármacos introducidos en el organismo está limitado por su conversión en metabolitos inactivos. Sin la presencia de determinados sistemas enzimáticos localizados en el hígado, que convierten los fármacos liposolubles (no polares) en sustancias hidrosolubles (polares), ciertos agentes farmacológicos actuarían en el organismo durante mucho tiempo, ya que la hidroinsolubilidad determina que no puedan eliminarse por la orina. Por otra parte, la acumulación excesiva de sustancias no polares produce lesiones, de gravedad variable, en la mayoría de los órganos y sistemas de la economía. Los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de los medicamentos y de otras sustancias químicas se encuentran en las membranas del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas. La biotransformación de un compuesto liposoluble comprende 2 fases. En la fase I las enzimas microsómicas producen los cambios necesarios para que cualquier sustancia no polar se transforme en una sustancia más polar (metabolito) y pueda ser conjugada (fase II) con el ácido glucurónico, el sulfúrico o la glicina. En esta fase se pueden producir metabolitos activos con potencial hepatotóxico. (15)

- **Función fagocitaria del hígado**

La función más importante y conocida de las células de Kupffer es la fagocitosis. Estas células constituyen del 80 al 90 % de un sistema de macrófagos diseminados por todo el organismo y agrupados bajo el nombre de sistema reticuloendotelial, también denominado actualmente sistema mononuclear fagocítico. Los elementos susceptibles de ser fagocitados por las células de Kupffer son bacterias, virus y partículas y macromoléculas extrañas al organismo. La fagocitosis tiene 2 fases: la primera, muy rápida, consiste en la adherencia de las partículas fagocitables a la superficie de las células de Kupffer. Este proceso resulta potenciado por la presencia de anticuerpos específicos o de sustancias

inespecíficas (opsoninas) previamente unidas a las partículas. La segunda fase, más lenta, es la fagocitosis propiamente dicha, en la que las partículas penetran en el interior de la célula para, luego, ser digeridas. El mecanismo íntimo de la digestión y la destrucción o transformación del material fagocitado no es bien conocido. Además de la función fagocitaria, las células de Kupffer poseen otras. Así, tienen la capacidad de eliminar antígenos solubles circulantes, inmunocomplejos de gran tamaño y poco solubles y endotoxina, intervienen en el metabolismo de los esteroides y de diversos fármacos, pueden sintetizar urea y aclarar del plasma quilomicrones y colesterol. (16)

## **FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN BILIAR**

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de la bilis en cantidades que oscilan entre 600 y 1 200 ml/día. La bilis realiza 2 funciones importantes:

- Desempeña un papel significativo en la digestión y absorción de las grasas mediante la secreción de los ácidos biliares que cumplen 2 funciones:
  - Ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, a las que convierten en muchas partículas pequeñas que pueden ser atacadas por la enzima lipasa secretada por el jugo pancreático.
  - Ayudan al transporte y la absorción de los productos finales de la digestión de las grasas a través de la membrana mucosa intestinal.
- La bilis sirve como medio de transporte de excreción de varios productos de desecho provenientes de la sangre, entre los que se encuentra la bilirrubina, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de colesterol sintetizado por las células hepáticas.

Los hepatocitos secretan la bilis, que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Esta pasa por diminutos canalículos biliares situados entre los hepatocitos que forman las trabéculas hepáticas y a continuación fluye hacia la periferia por los tabiques interlobulillares.

A lo largo de los conductos biliares se va añadiendo a la bilis una segunda porción de la secreción, constituida por una solución acuosa de iones de sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales que revisten los conductillos y conductos biliares. Esta segunda secreción aumenta a veces la cantidad total de bilis incluso hasta 100 %. Su producción está estimulada por la secretina y su llegada al duodeno aporta cantidades adicionales de iones bicarbonato, que se añaden a los de las secreciones pancreáticas para neutralizar el ácido procedente del estómago.

Las sustancias secretadas en mayor cantidad son las sales biliares que representan alrededor de la mitad de los solutos totales; otras sustancias que componen la bilis son: la bilirrubina, el colesterol, la lecitina y los electrólitos habituales del plasma. En el proceso de concentración vesicular, se reabsorben grandes cantidades de agua y electrólitos (salvo los iones calcio). Prácticamente la totalidad del resto de los componentes, incluyendo sobre todo las sales biliares y las sustancias lipídicas colesterol y lecitinas, no se reabsorben, por lo que su concentración en la bilis vesicular es muy elevada.

Los hepatocitos secretan continuamente una bilis que es almacenada en la vesícula biliar hasta que su presencia en el duodeno se hace necesaria. La capacidad máxima de la vesícula biliar es solo de 30 a 60 ml. No obstante, la cantidad de la bilis que puede almacenarse en ella equivale a la producida en 12h (alrededor de 450 ml). Ello es posible gracias a que la mucosa vesicular absorbe constantemente agua, sodio, cloro y la mayor parte de los electrólitos restantes e incrementa la concentración de otros componentes, como las sales biliares, el colesterol, la lecitina o la bilirrubina. En gran parte, esta absorción se hace mediante el transporte activo de sodio a través del epitelio vesicular, al que sigue la absorción secundaria de iones cloro, agua y la mayor parte del resto de los componentes. De esta forma, la bilis se concentra normalmente unas 5 veces, aunque puede llegar hasta una concentración máxima de 20 veces. La producción de bilis también puede variar dependiendo de la producción de ácidos biliares por los hepatocitos e influenciado por la ingesta alimentaria, la motilidad intestinal y por el funcionamiento de la vesícula biliar. (17)



## **ESTEATOSIS HEPÁTICA**

La esteatosis hepática es la acumulación de lípidos histológicamente visible en el citoplasma de los hepatocitos. Según su etiología puede distinguirse en esteatosis hepática alcohólica y esteatosis hepática no alcohólica.

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) es una entidad clínico-patológica compleja que surge de numerosos factores genéticos, ambientales, de comportamiento, así como de origen social, que se define como una acumulación excesiva de grasa en el hígado en forma de triglicéridos denominada esteatosis (histológicamente infiltración >5% de los hepatocitos) y comprende el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica

La EHGNA es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo y la principal en los países occidentales. En comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA se incrementó de 2.8% a 46% asociada a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus mundial. Asimismo, en el 2008 representó al 75% de todas las enfermedades hepáticas crónicas. Es importante hacer notar la progresión asintomática de esta enfermedad, ya que aproximadamente 5% de los pacientes que mostraron evidencia de HGNA fueron diagnosticados con esteatohepatitis no alcohólica avanzada la cual se asocia a mortalidad por cirrosis. También, diversos estudios sugieren que la etnicidad juega un papel importante en el desarrollo de EHGNA, siendo los hispanos las poblaciones con mayor riesgo, seguidos de los blancos y después los afroamericanos, de igual forma, es más frecuente en los hombres.

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) se clasifica histológicamente en:

- 1) Hígado Graso No Alcohólico: Es la forma simple de la EHGNA manifestada por infiltración grasa macrovesicular del hígado en forma de triglicéridos en más del 5% de los hepatocitos.
- 2) Esteatohepatitis No Alcohólica: Definida por la necroinflamación con daño hepatocelular y balonización con una variable cantidad de fibrosis y potencial progresión a cirrosis. (18)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La esteatosis hepática no alcohólica, según un estudio realizado en el 2011 en Estados Unidos, tiene como prevalencia un 46%, de los cuales el 58.3% corresponde a población hispana, luego los de raza blanca (44.4%) y afroamericanos (35.1%), algunos autores indican que la mayor prevalencia en personas hispanas se debe a mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, como el de la adiponutrina o de la apolipoproteína C3, sugieren que existen factores genéticos que predisponen a padecer esta enfermedad hepática.

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la EHGNA, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas, y llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida. (19)

La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la EHGNA, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética. Tanto la prevalencia como la intensidad de la EHGNA aumentan con la edad. Así, los casos de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis son raros en adultos jóvenes, mientras que son más frecuentes entre la 6ª y 8ª décadas de la vida, sin embargo, también se reportan casos de EHGNA en niños, distintos estudios epidemiológicos han encontrado signos ecográficos y analíticos de esta enfermedad en el 3% de la población pediátrica general, llegando al 53% en los niños obesos. (20)

## **ETIOLOGÍA**

La EHNA se ha asociado con numerosos factores etiológicos, y puede clasificarse como

- Primaria o relacionada con los factores que provocan el aumento de la resistencia a la insulina como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico, hipotiroidismo, hipopituitarismo.
- Secundaria a alteraciones metabólicas congénitas o adquiridas, nutricionales, procedimientos quirúrgicos (resección extensa del intestino delgado, gastroplastía por obesidad mórbida), fármacos (amiodarona, corticoides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, diltiazem, metotrexate, antiinflamatorios) y otros (síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de aceite tóxico, enfermedades metabólicas hereditarias).

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con EHNA presentan obesidad, diabetes tipo 2 o dislipemia como factores etiológicos, y es frecuente la asociación de varios de estos factores. (21)

La OMS considera: obesidad (relacionada con EHNA en 69-100%), sobrepeso, pérdida de peso rápido, uso de dextrosa intravenosa en la última semana de gestación, diabetes tipo 2 (hiperglicemia relacionada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en 34 a 75%), hiperlipidemia o hipercolesterolemia o ambas (20 a 81%), así como el síndrome metabólico como condiciones de riesgo que coexisten frecuentemente y se asocian con EHGNA. La prevalencia reportada de obesidad en diversas series de pacientes con EHGNA varía de 30 a 100%, la de diabetes tipo 2 de 10 a 75%, y la de hiperlipidemia de 20 a 92%. Wanless & Lentz sugieren una prevalencia de 2.4% en individuos delgados y 18.5% en aquellos que son obesos. Dos tercios de los pacientes con IMC > 30 kg/ m<sup>2</sup>, y en 90% de los pacientes con IMC > 39 kg/m<sup>2</sup>, presentan esteatosis. (22)

Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna de curso asintomático con mínimas probabilidades de progresar, si no se diagnostica, esta condición puede evolucionar de manera silenciosa; así, por ejemplo, la EHNA tiene potencial de progresión histológica (28% de los pacientes pueden desarrollar secuelas hepáticas severas), caracterizada por la aparición de fibrosis, cirrosis, hipertensión portal, falla hepática terminal y carcinoma hepatocelular.

## FISIOPATOLOGÍA

### ➤ ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

No se comprende completamente, pero se sabe que los depósitos de grasa en el hígado (acúmulo de 5 a 10% del peso del órgano) ocurren cuando el grado de lipogénesis es mayor al grado de lipólisis, lo cual puede ser resultado del transporte de ácidos grasos al hígado en mayor cantidad de lo que éste necesita para llevar a cabo la oxidación mitocondrial para producir energía y síntesis de los lípidos y fosfolípidos necesarios. La patogenia de la EHNA se conoce sólo parcialmente, aunque parece multifactorial. La teoría patogénica más aceptada es la del doble impacto, en el que la acumulación de ácidos grasos en cada una de estas dos fases desempeña un papel fundamental. Así, el primer impacto sería una resistencia a la insulina periférica con resultado de acumulación grasa en el hígado y para el paso de esteatosis a esteatohepatitis sería necesario un segundo impacto en el que la acumulación de ácidos grasos daría lugar a estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis. (23)

En la mayor parte de los tejidos, los ácidos grasos libres (AGL) son utilizados como fuente de energía. En el tejido adiposo, los AGL son reesterificados con glicerol y almacenados en los adipocitos en forma de TG hasta que puedan ser requeridos durante los periodos de ayuno como fuente de energía metabólica. En el hígado, los AGL tienen dos destinos: son oxidados por la mitocondria, mediante la  $\beta$ -oxidación, para obtener energía (ATP), o bien son convertidos de nuevo en triglicéridos (TG) y secretados a la circulación en forma de lipoproteínas (VLDL) y transportados de nuevo al tejido adiposo. Por otro lado, el hígado es capaz de sintetizar AGL cuando el aporte de glucosa al mismo es excesivo.

Si tenemos en cuenta que los AGL intrahepáticos pueden proceder de tres fuentes diferentes (dieta, tejido adiposo, y síntesis hepática) y que en el hígado pueden seguir dos vías ( $\beta$ -oxidación y síntesis de VLDL), la acumulación de AGL en el hígado y subsiguiente aparición de esteatosis hepática podría explicarse por alguno de los siguientes mecanismos:

- **Aumento de flujo de AGL al hígado**

Este mecanismo puede la acumulación de grasa en el hígado de los obesos, así como en situaciones de ayuno, pérdida importante de peso, o bien tras un bypass intestinal.

En el ayuno se ponen en marcha una serie de mecanismos de adaptación cuyo fin es asegurar los suplementos constantes de glucosa para aquellos órganos que tienen un requerimiento absoluto de ella, como el cerebro, y la provisión de una fuente alternativa de energía, los AG, para aquellos tejidos capaces de utilizarla. El hígado juega un papel central en estos mecanismos: durante el ayuno prolongado el hígado utiliza fundamentalmente la grasa como fuente de energía, a partir de la oxidación de los AG; si ésta se satura, puede producirse un aumento de AGL intrahepáticos y su consecuente depósito en forma de TG.

La pérdida de peso se asocia a un aumento del flujo de AGL desde el tejido adiposo al hígado. Wanless y Lenz efectuaron un análisis retrospectivo de los factores de riesgo para la aparición de esteatosis hepática y EHNA en su serie de autopsias de 207 obesos y encontraron que el grado de obesidad y la pérdida de peso durante el último mes de vida se asociaban con una mayor frecuencia en la aparición de dichas lesiones (82,7% en los obesos vs.18,5% en los no obesos y 32% vs. 8,5% en aquellos con o sin pérdida de peso, respectivamente). (24)

- **Aumento de síntesis hepática de AG**

Es otro de los mecanismos implicados en la aparición de esteatosis hepática, el cual se asocia fundamentalmente con la nutrición parenteral total (NPT) rica en carbohidratos y pobre en lípidos, así como con el tratamiento con glucosa intravenosa. Los AG se sintetizan en el citosol celular por la adición secuencial de unidades de dos carbonos derivados del acetil-CoA. El acetil-CoA procede de la glicólisis aerobia y se forma en la mitocondria a partir del piruvato por acción del piruvato deshidrogenasa. La mayoría de las enzimas que intervienen en la síntesis de los AG están organizadas en un complejo enzimático denominado “ácido graso sintetasa”, que cataliza una serie de reacciones de condensación, reducción,

deshidratación y de nuevo reducción, cuyo producto final es el palmitato (C16). La síntesis de AG es máxima cuando abundan los carbohidratos y el nivel de AG es bajo. En estas situaciones, la glucosa proporciona el acetil-CoA necesario para iniciarse la síntesis de AG.

La infusión de soluciones de NPT libres en lípidos y con dextrosa hipertónica al 20% induce rápidamente esteatosis hepática en ratas, y en su mecanismo de producción parece jugar un papel clave el cociente insulina/ glucagón (I/G) (25). La insulina estimula la glicólisis y la síntesis de AG al activar a la acetil-CoA carboxilasa, acciones contrarias a las del glucagón. Es por ello que cuando se administra NPT con glucosa, se estimula la secreción de insulina, aumenta el cociente I/G en sangre portal y se favorece la aparición de esteatosis en el hígado. Por otro lado, se ha comprobado en animales de experimentación que cuando se suplementa la dieta con hidratos de carbono, el hígado responde aumentando la lipogénesis. En esta situación, se produce un aumento de la glucemia en la sangre portal, el hígado disminuye su producción y aumenta la captación de esta molécula: parte de la glucosa es almacenada en forma de glucógeno; y el resto, transformada en AG.

- **Alteración del catabolismo de los AG**

Los AGL son degradados por oxidación en el carbono  $\beta$  para dar lugar a unidades de dos átomos de carbono (acetil-CoA) mediante una serie de reacciones que constituyen la denominada  $\beta$ -oxidación. Dicho proceso se lleva a cabo en la matriz de la mitocondria, por lo que se precisa del transporte de los AG desde el citosol hasta el interior mitocondrial, como paso previo a su oxidación. El acetil-CoA que se obtiene de la oxidación de los AG puede incorporarse al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, también denominado ciclo del ácido cítrico o de Krebs, obteniéndose CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O como productos finales, liberándose además energía en forma de ATP. Los átomos de H<sub>2</sub> eliminados durante la deshidrogenación de los AG se incorporan finalmente a la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), produciéndose la fosforilación oxidativa del ADP a ATP.

La disminución de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres puede resultar de la deficiencia de carnitina, carnitin-palmitoil-transferasa, traslocasa y enzimas que interfieren en la  $\beta$ -oxidación.

Existe una estrecha relación entre la carnitina y la oxidación de los ácidos grasos, puesto que la carnitina es la molécula transportadora del acilCoA presente en el espacio intermembrana de la mitocondria hasta la matriz de ésta, y lo hace como carnitina esterificada. Por ello, una alteración en el metabolismo de la carnitina es capaz de bloquear la oxidación de los ácidos grasos, llevando a una pérdida en la producción de energía y, consecuentemente, a una disfunción celular. (26)

Los defectos en las enzimas de la  $\beta$ -oxidación corresponden en la mayoría de los casos a déficits congénitos o bien secundarios a drogas que las inactiven. Se caracterizan por una descompensación metabólica desencadenada fundamentalmente por el ayuno, cuyas consecuencias son acumulación de grasa en forma de esteatosis macro o microvesicular en los tejidos, hipoglucemia, deficiencia secundaria de carnitina tisular, aciduria dicarboxílica, producto de la  $\omega$ -oxidación microsomal, un aumento de ácidos grasos libres y un incremento de acilcarnitina (CE).

- **Alteración en la síntesis y/o secreción hepática de lipoproteínas VLDL**

Este mecanismo explica un defecto en la incorporación de los triglicéridos a las lipoproteínas (VLDL) o la alteración en la secreción de VLDL por los hepatocitos, ya sea por una mal nutrición proteica, deficiencia de colina, alteración en la síntesis de apoproteínas o un defecto en la esterificación del colesterol.

Los componentes lipídicos del plasma son el colesterol (30% en forma libre y 70% esterificada con AG), los TG o grasas neutras, fosfolípidos (PL) y AGL. Con excepción de estos últimos, que circulan unidos a la albúmina, el transporte por la sangre de los otros tres componentes se lleva a cabo por las lipoproteínas. Las lipoproteínas son agregados macromoleculares formados por un componente lipídico (colesterol esterificado y libre, TG y PL) y otro proteico, las denominadas

apoproteínas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Las apoproteínas son moléculas sintetizadas por el hígado, imprescindibles para que el metabolismo lipídico transcurra con normalidad. Su función es la de transportar los lípidos, dirigir su metabolismo funcionando como activadoras o inhibidoras enzimáticas, y permitir su reconocimiento y unión a receptores específicos de las membranas celulares. Los quilomicrones transportan a los TG procedentes de la dieta hasta los distintos tejidos, mientras que las partículas HDL y LDL transportan el colesterol hasta el hígado. Este proceso constituye la vía exógena del metabolismo lipídico ya que afecta a los lípidos procedentes de la dieta. La vía endógena es aquella que afecta a la utilización de los TG y colesterol formados en el metabolismo intracelular.

Las partículas VLDL tienen su origen en el hígado. Están constituidas por un núcleo donde se disponen fundamentalmente los TG y una pequeña fracción del colesterol plasmático y, las apoproteínas, que se sitúan en la cubierta externa y que se denominan apo-B 100, apo-C y apo-E. La función principal de las VLDL es el transporte de los TG endógenos desde los hepatocitos, hasta los capilares del tejido adiposo y músculo, donde son hidrolizados por acción de la lipoproteínlipasa.

Una alteración en la síntesis y/o secreción hepática de lipoproteínas VLDL podría explicar la esteatosis hepática que aparece asociada a la malnutrición, defectos congénitos en la síntesis de apoproteínas, deficiencia de colina y defectos en la esterificación del colesterol. Se han asociado déficits genéticos de las apoproteínas con la esteatosis hepática). Sreekumar et al. han comunicado en un estudio preliminar una atenuación en la síntesis de apoB-100 en un grupo de pacientes con EHNA. (27) En estos casos, los TG no pueden ser transportados desde el hígado y quedan atrapados en el citoplasma de los hepatocitos, originando la infiltración grasa del hígado. Se ha relacionado la esteatosis hepática con un déficit plasmático de colina en pacientes y en animales de experimentación alimentados con NPT. La colina es un precursor de la síntesis de PL y su déficit



puede resultar en una alteración del transporte de TG desde el hígado como parte de las lipoproteínas. (28)

- **Influencia de la insulina**

La insulina puede contribuir a que varios de estos cuatro mecanismos de esteatosis hepática anteriormente explicados se activen. La insulina y el glucagón son hormonas peptídicas secretadas por las células de los islotes de Langerhans del páncreas que ejercen importantes efectos reguladores del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. La insulina tiene un peso molecular de alrededor de 6.000 dalton y está formada por dos cadenas polipeptídicas A y B, unidas en dos sitios por puentes disulfuro. La proinsulina es el precursor biosintético de la insulina y consta de una cadena polipeptídica de 81 a 86 restos de aminoácidos, según la especie de origen. Contiene ambas cadenas A y B de la insulina y, entre ambas, un péptido de conexión de 30 residuos de aminoácidos denominado péptido C.

La proinsulina se forma en los ribosomas y por sí misma exhibe una actividad insulínica muy pequeña. Es trasladada al aparato de Golgi, donde se escinde en insulina y péptido C por acción enzimática; de esta manera, la insulina y el péptido C son secretados de forma equimolar a la circulación portal, alcanzando el lecho hepático. Está bien establecido que un 50-70% de la insulina es extraída por el hígado en un primer paso, mientras que el metabolismo del péptido C se efectúa principalmente en el riñón, de forma que nada o una mínima parte no valorable es metabolizado por el hígado.

El glucagón es un péptido de cadena simple, con un peso molecular de alrededor de 3.500 Dalton. Es sintetizado y secretado principalmente por las células A de los islotes del páncreas. Contiene 29 restos de aminoácidos y se sintetiza en forma de precursor inactivo, el proglucagón. La secreción de insulina depende fundamentalmente de la concentración de glucosa en sangre periférica, aunque también intervienen ciertos aminoácidos (arginina y lisina), así como ciertos factores específicos secretados por el estómago e intestino (gastrina, secretina, colecistoquinina y péptido inhibidor gástrico). La secreción de insulina se asocia a

abundancia de energía, ejerciendo un papel muy importante en el almacenamiento del exceso de sustancias energéticas, esto hace que los hidratos de carbono se almacenen en forma de glucógeno, principalmente en hígado y músculo, provoca la síntesis y almacenamiento de la grasa en el hígado y tejido adiposo, y en el caso de las proteínas, favorece la captación de aminoácidos por las células y su conversión en proteínas, además de inhibir la degradación proteica. (29)

La insulina induce efectos importantes sobre el metabolismo de las grasas, que pueden favorecer la aparición de esteatosis hepática:

1. Bloquea la oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Esta acción la ejerce al disminuir la actividad de la carnitin-palmitoil-transferasa, y lo hace al aumentar la sensibilidad de esta enzima a la acción inhibidora del malonilCoA, producto de la acetil-CoA carboxilasa y primer intermediario en la síntesis de ácidos grasos. Además, parece que también disminuye la disponibilidad de carnitina por las células.
2. Favorece la esterificación de ácidos grasos para producir triglicéridos. Esta acción la desarrolla al estimular la síntesis de glicerol a partir de la glucosa.
3. Promueve la síntesis de ácidos grasos en presencia de un exceso de hidratos de carbono. Cuando el glucógeno alcanza altas concentraciones, la glucosa adicional que penetra en los hepatocitos se utiliza para formar grasa (la glucosa se desdobla por la vía glucolítica primero a piruvato acetil-CoA síntesis de ácidos grasos). Además, cuando se utilizan grandes cantidades de glucosa para obtener energía, se forma un exceso de citrato e iones isocitrato en el ciclo del ácido cítrico. Estos iones actúan activando a la acetil-CoA carboxilasa, enzima que carboxila el acetil-CoA a malonil-CoA, primera etapa de la síntesis de los ácidos grasos.
4. Activa a la lipasa de la lipoproteína, enzima que desdobla los triglicéridos de nuevo en ácidos grasos en las paredes de los capilares del tejido adiposo, paso previo necesario para ser absorbidos por el adipocito, donde se convierten de nuevo en triglicéridos.

5. Inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas, enzima que hidroliza a los triglicéridos almacenados en los adipocitos, inhibiendo así la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la circulación periférica.

6. Inhibe la síntesis y secreción de apoproteína B y de triglicéridos desde los hepatocitos, hecho estudiado en hepatocitos aislados de animales de experimentación. (30)

El glucagón tiene varias funciones, diametralmente opuestas a las de la insulina. Es secretado cuando disminuye la concentración de glucosa sanguínea y su acción más importante es la de aumentar la glucemia, lo que consigue mediante el estímulo de la glucogenólisis (degradación del glucógeno hepático) y la neoglucogénesis (síntesis de glucosa). Sobre el metabolismo graso, actúa inhibiendo la lipasa del adipocito y también inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado.

Diferentes estudios han atribuido gran importancia a la relación entre los valores plasmáticos de insulina y glucagón. En situaciones de deficiencia de insulina como son el ayuno, el seguimiento de dieta para perder peso, o una diabetes mal controlada, el cociente insulina/glucagón se encuentra disminuido. Como consecuencia de ello, se produce un aumento en el flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo hasta el hígado, se reduce la síntesis intrahepática de ácidos grasos, los niveles de malonil-CoA disminuyen, y la carnitin-palmitoil-transferasa se activa, favoreciéndose la oxidación de las grasas.

La hiperinsulinemia es una característica que comparten la obesidad y otros estados de insulinoresistencia). La obesidad y la diabetes tipo 2 son dos entidades en estrecha relación. Los individuos obesos y diabéticos suelen tener niveles plasmáticos de insulina aumentados, suficientes para inhibir el catabolismo de los ácidos grasos y favorecer el acúmulo de éstos y de triglicéridos en los hepatocitos. Además, los obesos diabéticos tienen mayor resistencia a la acción periférica de la insulina y también niveles mayores de ácidos grasos plasmáticos si se comparan con los obesos no diabéticos.

## ➤ **ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA**

Actualmente se admite que la esteatosis hepática es el sustrato sobre el que se desarrollan la inflamación y la fibrosis. Se ha documentado la secuencia esteatosis-esteatohepatitis-cirrosis en la obesidad, administración prolongada de nutrición parenteral total, y cirrosis criptogénica. Además, se ha hallado correlación entre el grado de inflamación, la fibrosis y la severidad de la esteatosis en el hígado de pacientes y de animales de experimentación. Aunque no se ha establecido cuál es la conexión entre ambas entidades, la hipótesis propuesta actualmente por la mayoría de autores incluye dos posibles mecanismos, que no tienen por qué excluirse entre sí: (31)

1. Estrés oxidativo y peroxidación lipídica.
2. Daño mediado por TNF $\alpha$  / endotoxinas bacterianas.

### **CLASIFICACIÓN**

Desde el punto de vista morfológico es posible distinguir dos formas de esteatosis:

- **La esteatosis macrovesicular**

Es una de las anormalidades metabólicas reversibles más comunes del hígado y, por lo tanto, es una condición benigna. La acumulación de lípidos neutros en el citoplasma de los hepatocitos como en las células de Kupffer forma vesículas lipídicas que desplazan el núcleo celular a la periferia, dando lugar a la formación de las células en anillo. La acumulación de gran cantidad de grasa puede provocar la ruptura de la membrana celular con la formación de quistes de lípidos, los cuales, por compresión de las vías biliares, pueden dañar el flujo biliar causando colestasis.

Grado 0: No

Grado 1: 33%

Grado 2: 33-66%

Grado 3: >66%

- **La esteatosis microvesicular**

Es menos frecuente y es una condición característicamente aguda. La deficiencia de enzimas (acilcoenzima A oxidasa) para la  $\beta$ -oxidación peroxisomal ha sido reconocida como una causa importante de este tipo de esteatosis. Ésta involucra la formación de microvacuolas llenas de lípidos en el citoplasma del hepatocito, sin causar desplazamiento del núcleo celular hacia la periferia. Este tipo de esteatosis se relaciona con pobre pronóstico, ya que puede progresar rápidamente, provocando lesiones inflamatorias (esteatohepatitis) y degenerativas, resultando en cirrosis e insuficiencia hepática. Los pacientes con esteatohepatitis presentan lesiones mitocondriales ultraestructurales. Un estudio realizado con base en el análisis de biopsias hepáticas en pacientes obesos demostró una prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis aproximada de 75, 20 y 2%, respectivamente. Recientemente se ha reportado que la EHGA presenta cuatro formas histológicas diferentes:

- tipo 1: en la cual sólo se encuentra grasa.
- tipo 2: presenta grasa más inflamación no específica.
- tipo 3: grasa más inflamación balonizante.
- tipo 4, grasa más fibrosis.

Esta clasificación es clínicamente importante, ya que los tipos 3 y 4 son reconocidos como una enfermedad potencialmente progresiva que puede causar cirrosis y muerte relacionada a hepatopatía. (32)

## **DIAGNÓSTICO**

La esteatosis hepática es una enfermedad generalmente asintomática, puede sospecharse en pacientes con algunos factores de riesgo ya mencionados anteriormente. La historia clínica, las pruebas de laboratorio y algunas pruebas de imagen ayudan a seleccionar aquellos casos que pueden beneficiarse de una

biopsia hepática, siendo esta el gold standard para evaluar y establecer un pronóstico de mayor fiabilidad.

- **Pruebas de laboratorio**

El 80% de los pacientes con esteatosis hepática tienen las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, independientemente de si se trata de una esteatosis simple o esteatohepatitis; excepto en pacientes con cirrosis establecida, estos pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, así como un descenso de la albúmina, del tiempo de protrombina y de las plaquetas.

Es común encontrar alteraciones bioquímicas que se relacionan con las comorbilidades que se asocian con la EHGNA, particularmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, es frecuente la alteración de los lípidos séricos, especialmente de la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de colesterol HDL, así como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La ferritina sérica en ocasiones esta elevada en los pacientes con EHGNA, por lo que en estos casos se debe analizar la saturación de transferrina y si esta anormalmente aumentada, realizar el genotipado del gen de la hemobromatosis hereditaria. Dado que la EHGNA puede coexistir con otras enfermedades crónicas del hígado es imprescindible descartarlas mediante determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas que incluyan marcadores víricos, anticuerpos, cupruria y ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, hormonas tiroideas y anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasal, también debe descartarse de manera cuidadosa el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos. (33)

- **Ecografía abdominal**

La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado, sin embargo, estas pruebas de imagen no permiten diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis con o sin fibrosis.

La ecografía es la técnica más asequible y económica, por tanto, sería la técnica a utilizar en primer lugar. Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en ocasiones la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de lesiones nodulares, en estos casos, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ser de utilidad. En fases avanzadas de la enfermedad, las pruebas de imagen también pueden mostrar cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal. Existen nuevas pruebas de imagen como la espectroscopia protónica por resonancia magnética y la elastografía transitoria que parecen muy prometedoras para la valoración de la esteatosis y de la fibrosis, respectivamente, pero aún necesitan ser validadas mediante estudios clínicos en grandes poblaciones de pacientes antes de su implementación en la práctica clínica.

La ecografía abdominal es una exploración segura y fiable, en la actualidad es aceptada como la técnica de imagen de primera línea de investigación en pacientes con sospecha de enfermedad hepática. Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 84% para identificar la esteatosis hepática. Sin embargo, estos porcentajes empeoran para la fibrosis: sensibilidad del 57% y especificidad del 88%. (34)

El criterio diagnóstico fundamental de la esteatosis es un aumento de la atenuación del haz de ultrasonido debido a un aumento del tejido graso, lo que provoca la impresión de ver un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en relación al parénquima renal, que es ecográficamente conocido como el signo del riñón negro.

El grado de esteatosis habitualmente se valora por el descenso de la amplitud de los ecos en profundidad (tasa de atenuación posterior de la transmisión de los ecos), por el incremento en la diferencia en la amplitud de ecos entre el parénquima hepático y el renal, mala definición diafragmática y también por la pérdida de ecos de las paredes de las ramas venosas portales. En los casos con fibrosis las paredes venosas conservan sus ecos o éstos se exageran, y no se ve la atenuación posterior, pero resulta muy difícil identificar la coexistencia de

fibrosis con esteatosis y la única característica que permite sospecharlo es la presencia de ecos gruesos dentro del patrón de ecos finos que caracteriza a la esteatosis.

Mediante la ecografía se puede identificar grados de infiltración grasa en el hígado dependiendo de la cantidad de grasa y si los depósitos son difusos o locales. La esteatosis hepática difusa puede ser:

- Grado I o leve: Aumento difuso mínimo de la ecogenicidad hepática con visualización normal del diafragma y del borde de los vasos intrahepáticos.
- Grado II o moderada: Aumento difuso moderado de la ecogenicidad hepática con ligera pérdida de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma.
- Grado III o grave: aumento acentuado de la ecogenicidad; mala penetración del segmento posterior del lóbulo derecho del hígado, y mala visualización o nula de los vasos hepáticos y del diafragma. (35)

El diagnóstico de esteatosis hepática es fácil de hacer, tanto en Ultrasonido (US), Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM). Sin embargo, la esteatosis puede manifestarse de manera inusual, por lo que puede confundirse con procesos neoplásicos, inflamatorios o vasculares. A la TC sin contraste, la densidad del parénquima hepático debe ser menor a 40 Hounsfield Units (HU), y/o tener una densidad de 10 HU menos que el bazo. Sin embargo, la sensibilidad es baja (43- 95%), con alta especificidad. La RM es el examen más sensible (81%) y específico (100%) en el diagnóstico de esteatosis hepática. El diagnóstico se realiza con secuencias T1 “en fase” y “fuera de fase”, no se necesita administrar contraste. En caso de no haber esteatosis, la señal es similar en ambas secuencias. Sin embargo, en presencia de esteatosis, la señal hepática en la secuencia “fuera de fase” cae significativamente (hiposeñal), dado que se cancelan las señales del agua y la grasa en un mismo voxel (chemical shift o desplazamiento químico).



- **Biopsia hepática**

El examen histológico de la biopsia hepática es actualmente el método más fiable para diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis, y la principal indicación para realizar la biopsia hepática es conocer el estadio fibrótico de la enfermedad, ya que diferentes estadios fibróticos condicionan pronósticos distintos y, por tanto, estrategias terapéuticas más o menos enérgicas.

Sin embargo, la necesidad de practicar una biopsia hepática a todos los pacientes es motivo de controversia. Ello se debe a que, en general, los pacientes están asintomáticos, el pronóstico en muchos de los casos es bueno y no existe un tratamiento bien establecido. Por otro lado, la biopsia es una técnica con un coste y un riesgo que deben ser tenidos en consideración. Por todo esto, en los últimos años se ha despertado un enorme interés en la predicción por métodos no invasivos de la histología hepática de la EHGNA. Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de encontrar marcadores séricos de fibrosis hepática. En un estudio multicéntrico con 733 pacientes diagnosticados histológicamente de EHGNA, 27 han demostrado que el índice denominado “NAFLD fibrosis score”, que incluye 6 variables (edad, IMC, GOT/GPT, hiperglucemia, plaquetas y albúmina), puede predecir con bastante fiabilidad la presencia de fibrosis avanzada (estadios 3 y 4) (36). Aunque los distintos paneles de marcadores séricos de fibrosis presentan resultados prometedores para la evaluación no invasiva del estadio fibrótico en la EHGNA, aún se necesitan más estudios de validación por autores independientes antes de recomendar su uso de rutina en la práctica clínica. Hasta entonces, parece razonable limitar la indicación de la biopsia hepática a aquellos pacientes con sospecha clínica de EHNA que presenten al menos dos de los factores riesgo de fibrosis. (37)

➤ **ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

Es el índice más usado por diversas sociedades médicas y organizaciones de salud internacional debido a su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. El índice de

masa corporal (IMC) se halla mediante la división del peso en kilogramos, entre la talla en metros, elevado al cuadrado.

$$IMC = \frac{Peso(kg)}{Talla(m)^2}$$

La clasificación de sobrepeso y obesidad aplicable a hombres y mujeres en edad adulta propuesto por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la siguiente:(39)

- Infrapeso  $<18.5^{Kg}/m^2$
- Normopeso:  $18.5 - 24.9^{Kg}/m^2$
- Sobrepeso:  $25 - 29.9^{Kg}/m^2$
- Obesidad tipo I:  $30 - 34.9^{Kg}/m^2$
- Obesidad tipo II:  $35 - 39.9^{Kg}/m^2$
- Obesidad tipo III:  $\geq 40^{Kg}/m^2$

## II. MÉTODOS

### **Tipo y diseño de la investigación**

El presente estudio es de tipo cuantitativo, observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal.

### **Área de estudio**

El lugar de investigación fue el servicio de ecografía del Centro de Apoyo al Diagnostico Medico Medical, en la sede de Ate Vitarte ubicada en la carretera central km 6.5 Mz L Lote #17B.

## **Población de estudio**

Estuvo conformada por los pacientes con síntomas de disfunción hepática que acudieron en forma ambulatoria al servicio de ecografía del Centro de Apoyo al Diagnostico Medico Medical en el periodo de julio a diciembre del 2016.

## **Unidad de observación y análisis**

Estuvo conformada por el paciente que demandó una ecografía de abdomen superior en el periodo de julio a diciembre del 2016.

## **Marco Muestral**

Se registraron todos los nombres y apellidos de los pacientes participantes y se le asignó una codificación a cada uno de ellos.

## **Tamaño de la muestra**

Según una investigación previa sobre los pacientes que acuden al servicio de ecografía por un examen de abdomen superior en un periodo de seis meses aplicados a la fórmula de Cochram y considerando un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, se obtuvo un tamaño de la muestra de 102 pacientes.

## **Criterios de selección**

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos que acudieron al servicio de ecografía.
- Pacientes con signos y síntomas compatibles con disfunción hepática.
- Pacientes con índice de masa corporal de sobrepeso y obesidad.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.
- Pacientes gestantes.
- Pacientes con antecedentes de consumo de alcohol.

## **Variables**

- Variable independiente: Índice de masa corporal.
- Variable dependiente: Esteatosis hepática ecográfica.
- Variable interviniente: Imagenología ultrasonográfica.

## **Operacionalización de las variables**

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	VALORES FINALES	FUENTE DE RECOLECCION	INSTRUMENTO DE MEDICION
Casos clínicos	Son exposiciones de diferentes características las cuales acompañan una enfermedad obtenidas mediante la anamnesis del paciente.	Edad	Cuantitativa	Razón	Años	18 – 27 28 – 37 38 – 47 48 – 58 59 a más	D.N.I.	Cuestionario
		Género	Cualitativa	Nominal	Sexo	Femenino Masculino	D.N.I.	Cuestionario
		Índice de masa corporal	Cuantitativa	Razón	$Kg/m^2$	Sobrepeso: 25 – 29.9 O. Tipo I: 30 – 34.9 O. Tipo II: 35 – 39.9 O. Tipo II: $\geq 40$	Balanza y estadímetro	Cuestionario
		Procedencia	Cualitativa	Nominal	Distrito	Ate S.J.L Chosica Otros	Entrevista	Cuestionario
		Nivel socioeconómico	Cuantitativa	Razón	Salario mínimo vital	$\geq S/.850.00$ $= S/.850.00$ $\leq S/.850.00$	Entrevista	Cuestionario
Esteatosis hepática no alcohólica	Enfermedad en la que se almacenan vacuolas grasas en hepatocitos.		Cualitativa	Ordinal	Grado	Grado I: (< 33 %) Grado II: (Entre 33 al 66 %) Grado III: (> 66 %)	Ecografía abdominal	Cuestionario
Imagenología ultrasonográfica	Técnicas de imagen obtenidas mediante procesos físicos para fines clínicos.	Ecogenicidad hepática	Cualitativa	Nominal	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>	Hiperecogénica Isoecogénica Hipoecogénica	Ecografía abdominal	Cuestionario
		Vasos intrahepáticos	Cualitativa	Nominal	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>	Normal Disminuido Pobre o ausente	Ecografía abdominal	Cuestionario
		Diafragma	Cualitativa	Nominal	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>	Normal Disminuido Pobre o ausente	Ecografía abdominal	Cuestionario
		Prevalencia	Cuantitativa	Ordinal	Número de casos	10 – 20 21 – 30 30 a más	Ecografía abdominal	Cuestionario

## **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

El método es observacional, la técnica utilizada fue la entrevista y el instrumento de recolección de datos fue el cuestionario; se tomaron los datos necesarios de cada uno de los pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, previos a la aceptación de su participación (consentimiento informado). Se les formuló una serie de preguntas de acuerdo al cuestionario elaborado, y se obtuvo información de datos como edad, sexo, índice de masa corporal, procedencia, nivel socioeconómico, antecedentes patológicos, frecuencia de consumo de alcohol, entre otros. Luego se les aplicó la prueba de ecografía abdominal para obtener los parámetros sugerentes de esteatosis hepática y se analizó la información final.

## **Procedimientos y análisis de datos**

Se solicitó la autorización al Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical, para poder proceder con la recolección de datos de la investigación.

Se identificaron los casos con sintomatología de disfunción hepática que acudieron por una ecografía abdominal.

Previamente se les informó a los pacientes que tenían que venir en ayunas de al menos 6 horas como preparación para el examen ecográfico, en el momento del examen, se le pidió la autorización mediante el consentimiento informado para su participación en la presente investigación, se les proporcionó una bata estéril y se les aplicó las técnicas recomendadas para la obtención de las imágenes.

En el momento de la obtención de imágenes ecográficas, se interpretaron las características hepáticas del paciente y se observó si cumplía con las características de la enfermedad y el grado de esteatosis hepática que presentaba, de acuerdo a las variables descritas en la presente investigación. Estas y otras características fueron recolectadas en el cuestionario.

Los datos obtenidos fueron analizados con el software IBM SPS Statistics versión 22.0 el cual mostró los datos finales de las variables cuantitativas expresadas en medidas de tendencia final, medidas de dispersión y las variables cualitativas expresadas en porcentajes.

### **Aspectos éticos**

La presente investigación fue autorizada por el Departamento de Ecografía del Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical a fin de proceder de acuerdo a los principios bioéticos adecuados.

El investigador asignó un comité de ética que evaluó el cumplimiento de los principios éticos manteniendo siempre en reserva la identidad del paciente.

### III. RESULTADOS

#### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

**TABLA Nº 1**

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN GRUPOS DE EDADES

EDAD ( años )	n	%
[ 18 a 27 ]	3	6.25 %
[ 28 a 37 ]	7	14.58 %
[ 38 a 47 ]	11	22.92 %
[ 48 a 57 ]	16	33.33 %
[ 58 a más >	11	22.92 %
TOTAL	48	

N	48
Media	47.65
Desv. Est.	11.75
Moda	35 - 49
Cuartil 1	39.25
Mediana	49.5
Cuartil 3	57
Rango (RIC)	17.75

**CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO**

**MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016**

Fuente: Elaboración propia

Fuente: Elaboración propia



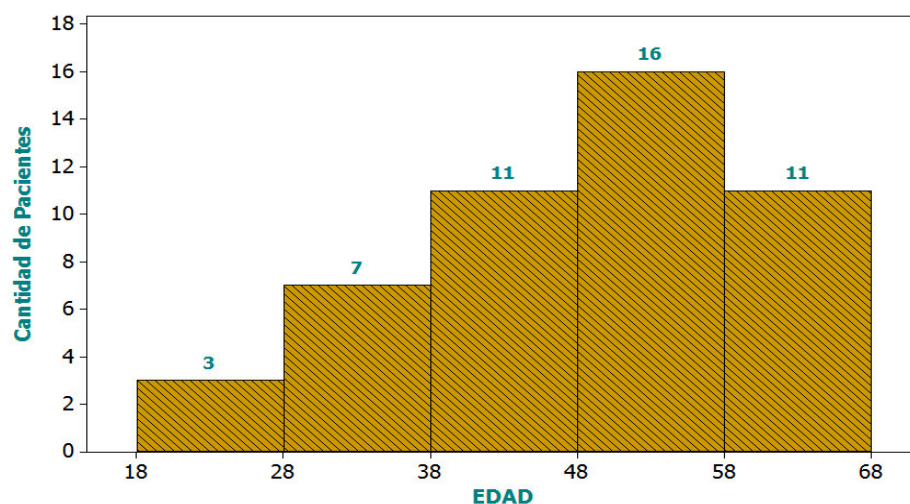
El número total de pacientes corresponde a 48, con una media de 47.65 años +/- 11.75 y la mediana corresponde a 49.5 años.

En cuanto a la distribución por edad, un 56.25% de los pacientes tienen de 38 a 57 años de edad, en los demás grupos corresponden un 20.83% a menores de 37 años de edad y un 22.92% a pacientes con más de 58 años. (Tabla Nº 1 y Gráfico Nº 1)

### GRÁFICA Nº 1

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN GRUPOS DE EDADES

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

### TABLA Nº 2

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL SOCIOECONÓMICO

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

INGRESOS	n	%
----------	---	---

<b>promedio</b>		
$\leq S/.850.00$	26	54.16 %
$= S/.850.00$	15	31.25%
$\geq S/.850.00$	7	14.59%
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	100 %

Fuente: Elaboración propia

Fuente: Elaboración propia

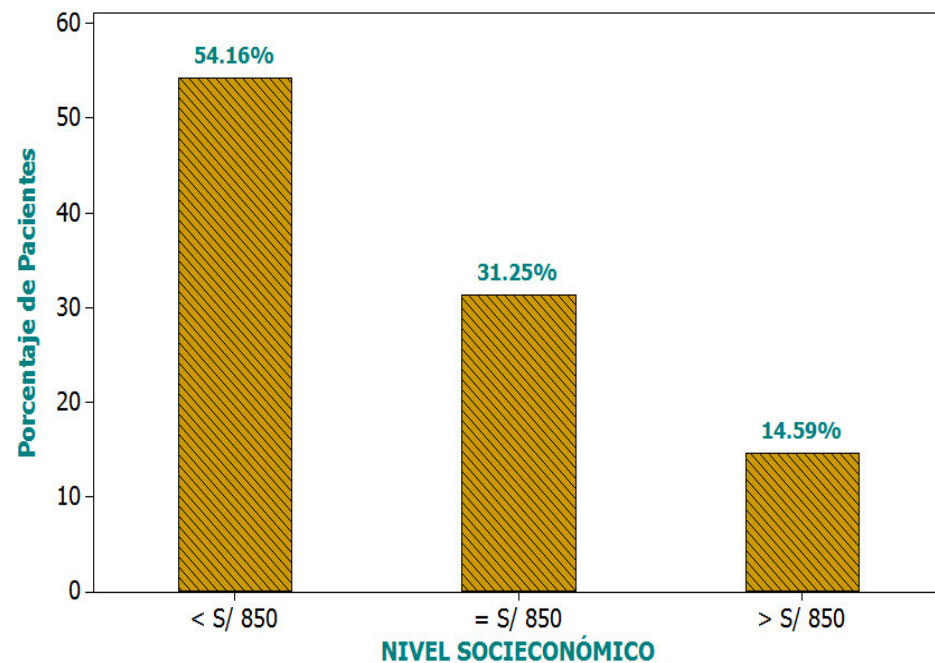
En cuanto a los ingresos económicos un 54.16% de ellos ganan menos de S/850.00 y solo un 14.59% tienen ingresos mayores a S/.850.00. Siendo la media de los ingresos en un paciente de 776 soles +/- 111. (Tabla N° 2 y Gráfico N° 2)

## GRÁFICA N° 2

### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL SOCIOECONÓMICO

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO  
MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE  
2016*

<b>N</b>	<b>48</b>
<b>Media</b>	776
<b>Desv. Est.</b>	111
<b>Moda</b>	700
<b>Percentil 1</b>	700
<b>Mediana</b>	700
<b>Percentil 3</b>	850
<b>Rango (RIC)</b>	150



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

**TABLA Nº 3**

**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN IMC**

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

ÍNDICE DE MASA CORPORAL $Kg/m^2$	n	%	TIPO
[ 25 - 29.9 ]	22	45.8%	Sobrepeso
[ 30 - 34.9 ]	19	39.6 %	O. Tipo I

[ 35 – 39.9 ]	7	14.6 %	O. Tipo II
[ 40 – 50.0 ]	0	0 %	O. Tipo III
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>	

<b>N</b>	<b>48</b>
<b>Media</b>	30.35
<b>Desv. Est.</b>	3.604
<b>Moda</b>	31.53
<b>Percentil 1</b>	27.776
<b>Mediana</b>	30.099
<b>Percentil 3</b>	31.53
<b>Rango (RIC)</b>	3.754

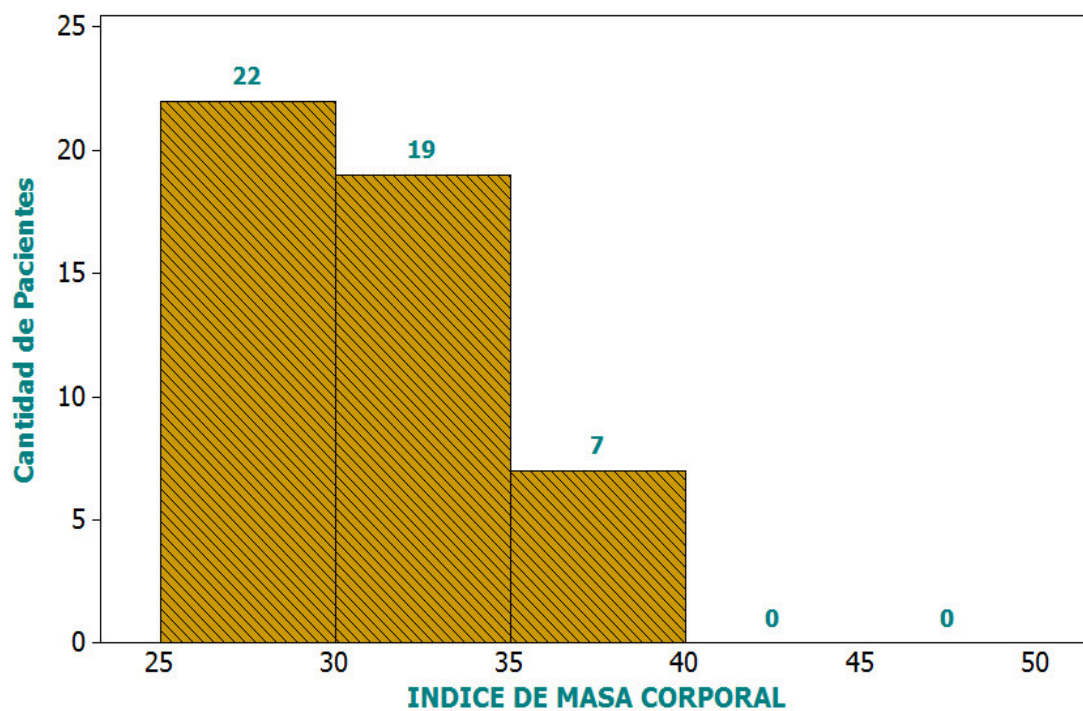
Fuente: Elaboración propia  
Fuente: Elaboración propia

En la presente tabla se observa que el 45.8% de los pacientes presentaban sobrepeso, seguida de un 39.6% de pacientes con obesidad tipo I y finalmente un 14.6% de pacientes con obesidad de tipo II. La media del índice de masa corporal de los pacientes es de 30.35 +/- 3.604. (Tabla N° 3 y Gráfico N° 3)

### GRÁFICA N° 3

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN EL IMC

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

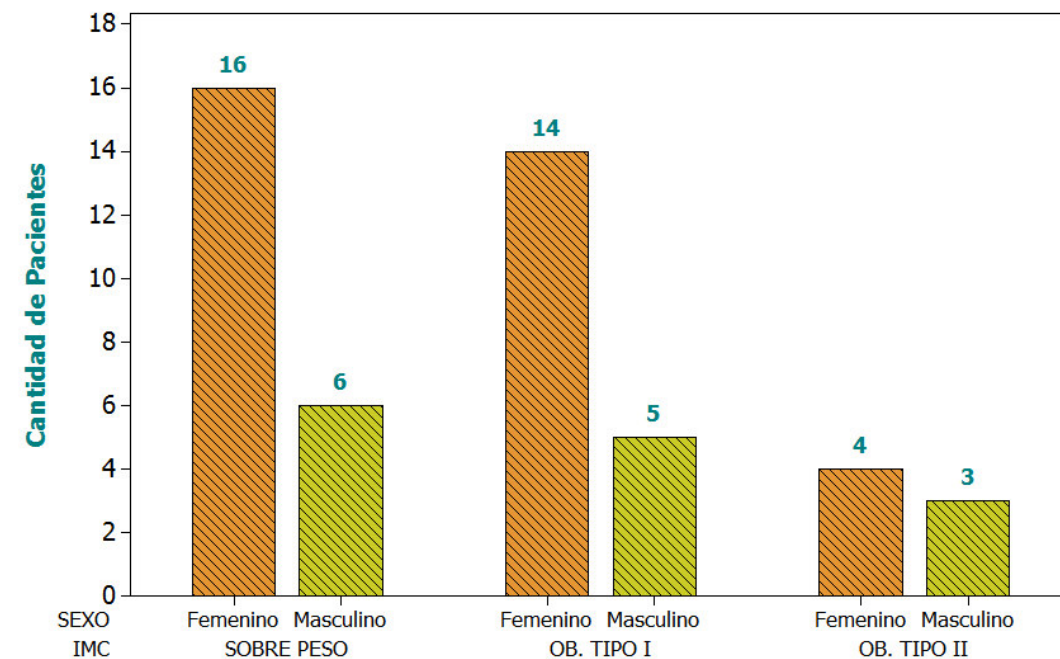


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

#### GRÁFICO N° 4

### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN IMC POR SEXO

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*



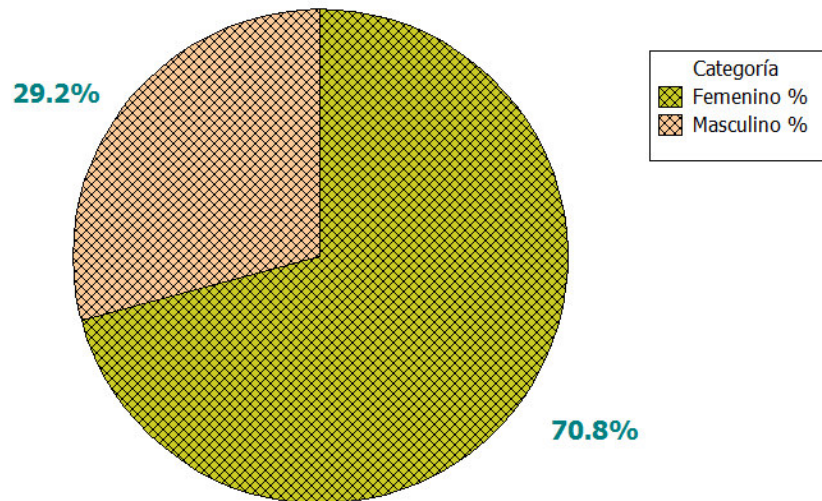
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

En la presente tabla se observa claramente que en todas las categorías del IMC, el predominio es del sexo femenino sobre el masculino. Así tenemos que en la categoría de sobrepeso (rango 25-29.9): existe 16 pacientes del sexo femenino frente a 6 del masculino; en la obesidad tipo I (rango 30-34.9) existe 14 pacientes femeninas frente a 5 masculinos y en el tipo II (rango 35-39.9): existen 4 pacientes frente a 3 caso masculino. (Tabla N° 3 y Gráfica N° 4)

### GRÁFICA N° 5

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN SEXO

CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016



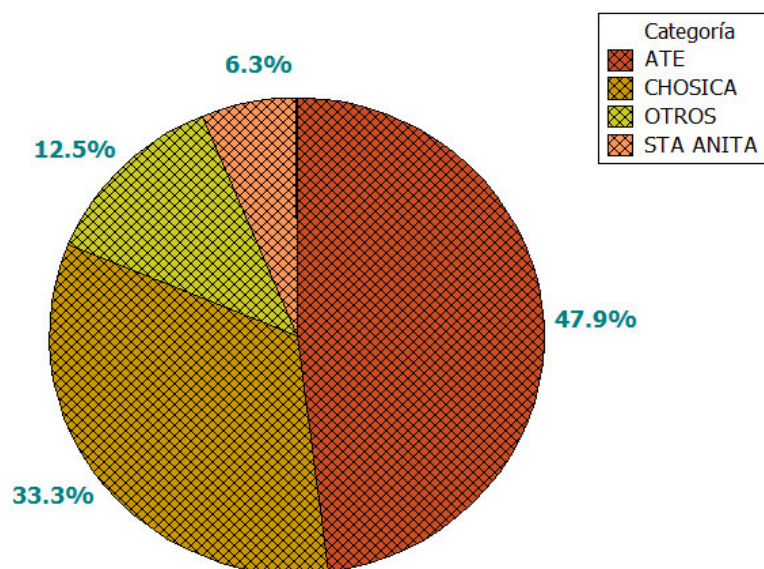
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

Del total de pacientes, el 70.8% correspondieron al sexo femenino con 34 pacientes, mientras que el 29.2% es del sexo masculino con 14 pacientes. (Ver gráfica N°5)

### GRÁFICA N° 6

#### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE HÍGADO GRASO SEGÚN PROCEDENCIA

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

Se observa que el 47.9% provienen del distrito de Ate, teniendo en cuenta la localización del centro de ejecución de la investigación y los costos del mismo. Asimismo, el 12.5% provinieron de otras zonas.

(Ver gráfica N°6)

**TABLA N° 4**

**RESULTADO DE LAS IMÁGENES ULTRASONOGRÁFICAS SEGÚN GRADO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SEXO**

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

SEXO	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL
		%		%	



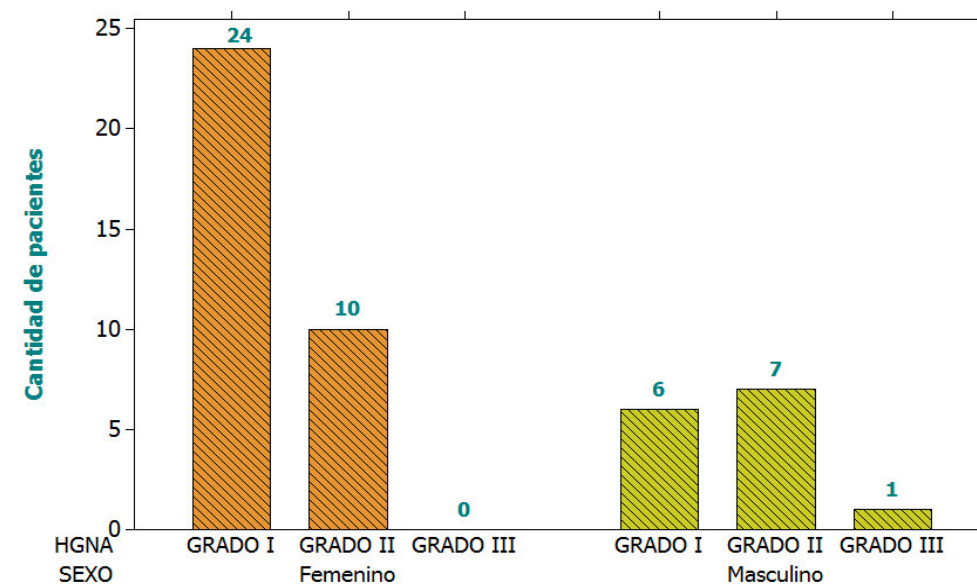
GRADO DE EHGNA					
<b>Grado I</b>	24	70.58 %	6	42.85 %	<b>30</b>
<b>Grado II</b>	10	29.42 %	7	50 %	<b>17</b>
<b>Grado III</b>	0	0 %	1	7.15 %	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>		<b>14</b>		

Fuente: Elaboración propia

### GRÁFICA N° 7

#### RESULTADO DE LAS IMÁGENES ULTRASONOGRÁFICAS SEGÚN GRADO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SEXO

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

En la tabla N° 4 y Gráfico N° 7, muestra que el 70.58 % del total de mujeres presentan características de hígado graso no alcohólico (HGNA) GRADO I. En cambio, del total de hombres que fueron atendidos solo el 42.85 % presento características de HGNA GRADO I. Por el contrario, en el GRADO

II existe un mayor porcentaje de varones con un 50 % y un 29.42 % de HGNA del total de mujeres.

**TABLA Nº 5**

**ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA SEGÚN CATEGORÍAS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

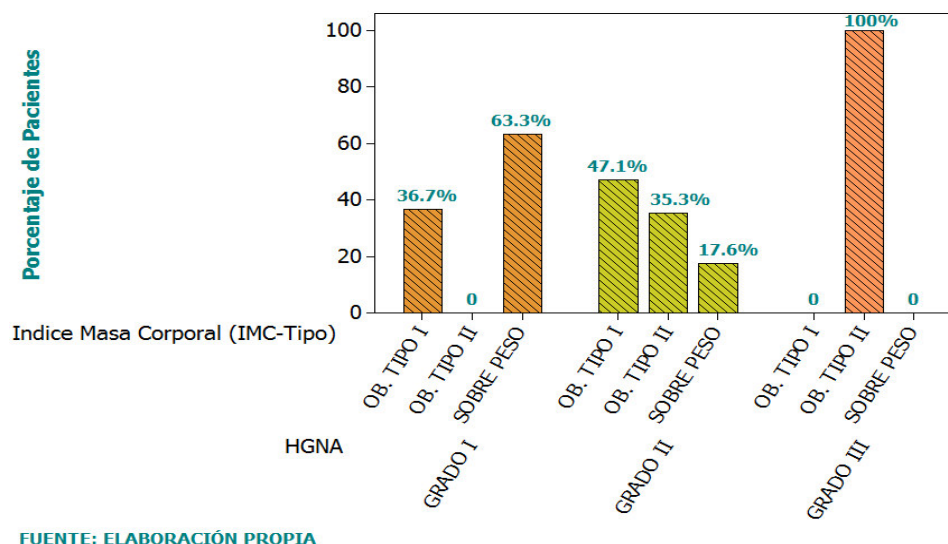
ÍNDICE M.C - TIPO	GRADOS DE EHGNA					
	GRADO I		GRADO II		GRADO III	
<b>SOBREPESO</b>	19	63.3 %	6	17.6 %	0	0%
<b>OB. TIPO I</b>	11	36.7 %	5	47.1 %	0	0%
<b>OB. TIPO II</b>	0	0 %	6	35.3 %	1	100%
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>	<b>1</b>	<b>100%</b>

Fuente: Elaboración propia

**GRÁFICA Nº 8**

**DISTRIBUCIÓN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*



En la tabla N° 5 y Gráfica N° 8 se ve la comparación de grados de la enfermedad de hígado graso no alcohólico juntamente con la variación de índice de masa corporal. Dentro del GRADO I se observa que el mayor porcentaje (63.3%) corresponde a pacientes con sobrepeso, seguido de pacientes con obesidad tipo I (36.7%), de tal modo, en el GRADO II, la mayoría de pacientes (47.1%) presentan obesidad tipo I, seguido de la obesidad tipo II (35.3%), finalmente en el GRADO III el 100% tiene obesidad tipo II.

## PREVALENCIA

Número total de casos en una población determinada, sin diferenciar entre casos antiguos o nuevos, en un periodo determinado.

$$Prevalencia = \frac{\text{Casos en un periodo}}{\text{Población total en un periodo}} \times 100$$

Considerando el periodo de julio a diciembre del 2016 en el Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical, se recolectaron los datos de 48 pacientes que presentan las características de la EHGNA, considerando

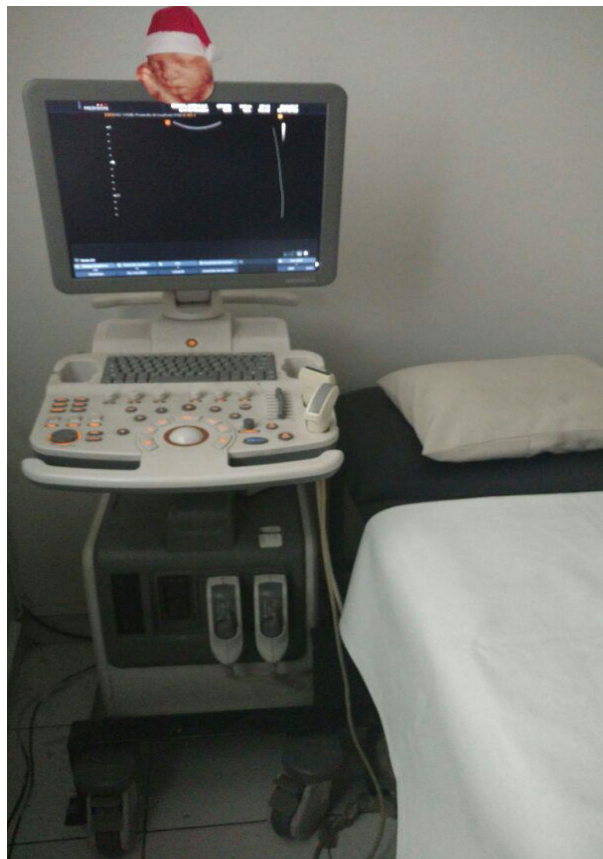
que en total acudieron 102 pacientes demandantes de una ecografía de abdomen por sintomatología de disfunción hepática.

$$Prevalencia = \frac{48}{102} \times 100 = 47,05\%$$

La prevalencia de EHGNA fue de 47,05 % para el periodo de Julio - diciembre 2016 en el Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical.

**FIGURA Nº 1**  
**EQUIPO DE ULTRASONOGRAFÍA**

***CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016***



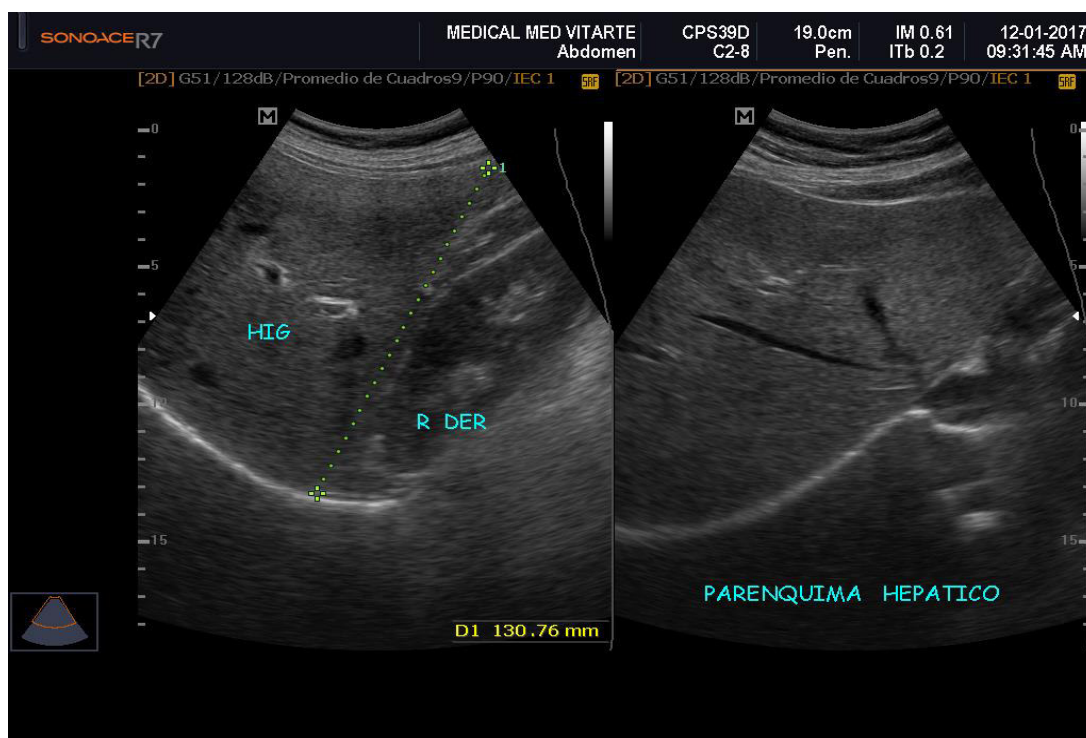
El equipo usado para la recolección de imágenes fue de la marca Medison, modelo Sonoace R7, el cual se usó para hacer exámenes de abdomen

superior, empleando el transductor convexo de frecuencias general a penetrante y una ganancia de 40 – 60.

## FIGURA N° 2

### CARACTERÍSTICA ECOGRÁFICA DEL GRADO I DE LA EHGNA

*CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016*

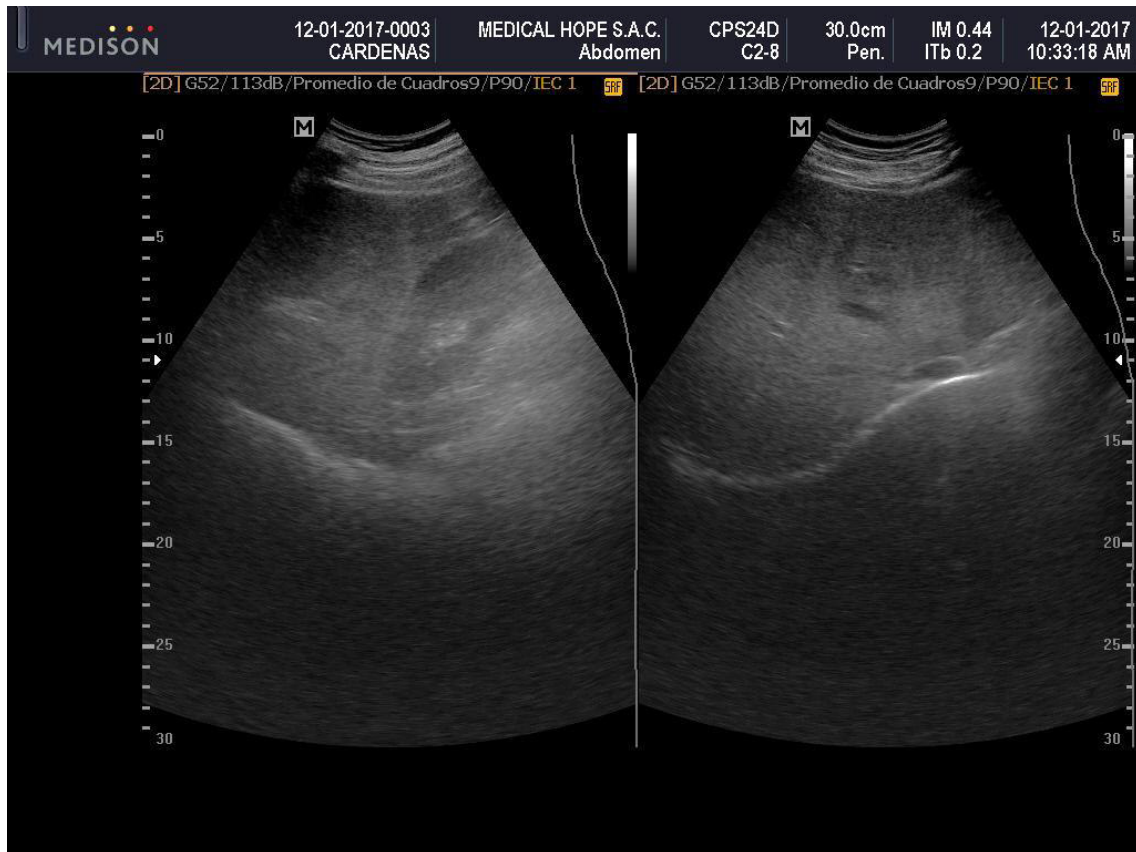


En la figura N° 1 se evidencia a la derecha, un corte de spam hepático, el cual muestra una hiperecogenicidad muy marcada del hígado respecto a la corteza renal, a la izquierda se evidencia un corte para vasos suprahepáticos con una buena visualización de la vena suprahepática media y suprahepática izquierda; en ambos casos se evidencia claramente la línea hiperecogénica correspondiente al diafragma, todas estas características corresponden al grado I o leve de la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

## FIGURA N° 3

## CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DEL GRADO II DE LA EHGNA

CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016

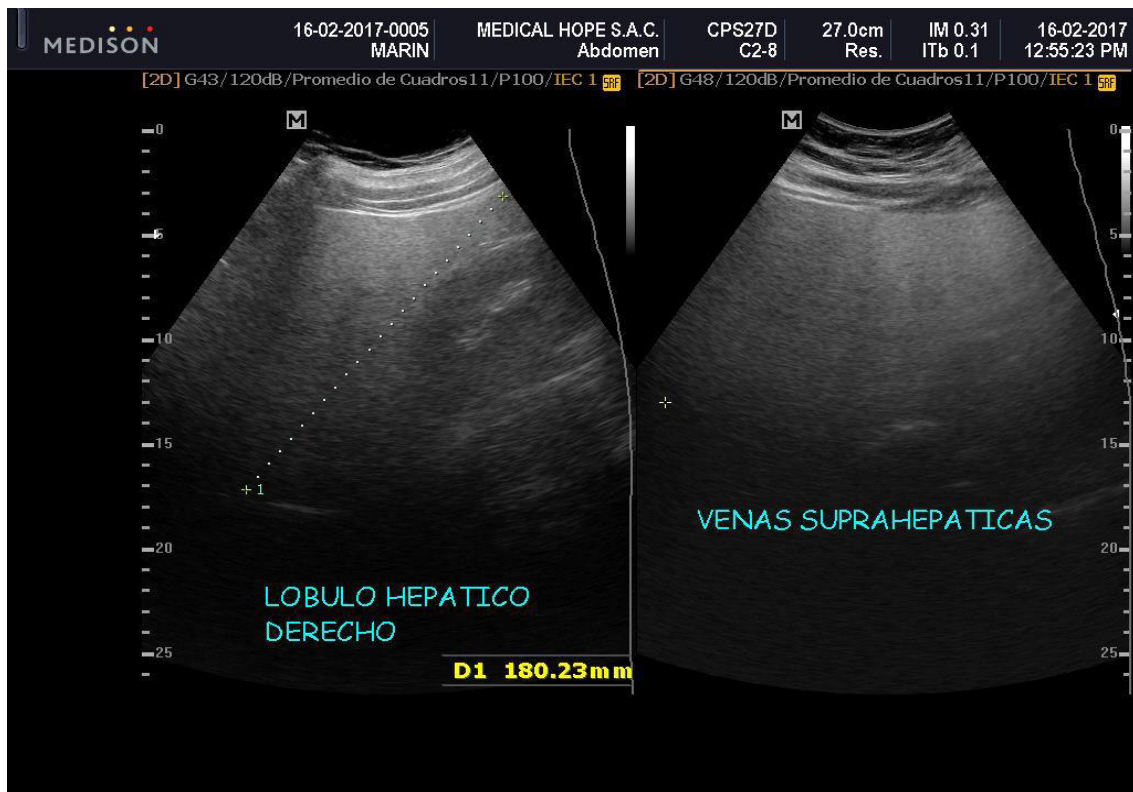


En la figura N°2 hay una dificultosa visualización debido al aumento del tejido graso del paciente, a la derecha un corte de spam hepático que muestra hiperecogenicidad hepática y a la izquierda un corte de vasos suprahepáticos en el que se muestra una pobre visualización de estos vasos. Estas dos características y la visualización clara del diafragma están considerados dentro del grado II o moderado de la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

FIGURA N° 4

## CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DEL GRADO III DE LA EHGNA

CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL. JULIO – DICIEMBRE 2016



En la figura N°3, se muestra a la derecha en un corte de spam hepático, la hiperecogenicidad del hígado respecto al riñón derecho, a la izquierda, una nula visualización de vasos intrahepáticos, seguido de una pobre visualización la línea hiperecogénica correspondiente al diafragma; por lo tanto, estamos hablando de un grado III o grave de la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

### IV. DISCUSIÓN

En un estudio elaborado en EEUU en el 2011 se encontró que los pacientes con EHGNA eran en su mayoría población adulta, con una edad media de 54.6 años,



lo cual se acerca a la edad media encontrada para el 2016, la cual es de 48 años; tanto la prevalencia como la intensidad de la EHGNA aumenta con la edad.

En el 2011, se encontró también que más del 50% de pacientes con la EHGNA eran hombres (58.9%) y en el Perú, para el mismo año, se mostró que esa diferencia iba disminuyendo (53.5% vs 46.5%), en la presente investigación se encontró un gran aumento de mujeres afectadas por la enfermedad a comparación de los hombres (70.8% vs 29.2%).

El índice de masa corporal medio estimado en el 2011 fue de  $29.8 \text{ Kg/m}^2$  correspondiente a casi el límite superior de sobrepeso, para el 2016 se encontró un índice de masa corporal medio de  $30.35 \text{ Kg/m}^2$ , casi en el límite inferior de obesidad tipo I; lo cual nos muestra un incremento en la prevalencia de la obesidad, tal y como lo había previsto la Organización Mundial de la Salud para los próximos años.

La prevalencia de la EHGNA estimada en el 2011, en EEUU fue de 46% y en Perú de 46.48%, lo cual aumento mínimamente para el 2016, en la presente investigación se encontró una prevalencia del 47.05% de la enfermedad.

El 54.2% de pacientes con características de la EHGNA tienen algún tipo de obesidad, lo cual se aproxima a lo hallado en investigaciones anteriores sobre la probabilidad de desarrollar EHGNA en personas con obesidad, la cual se estimaba de 65%. Esto nos muestra que cada vez las personas están adoptando malos hábitos alimenticios y disminuyendo su actividad física.

## **V. CONCLUSIONES**



- La distribución de los pacientes con características de la EHGNA según edad correspondió al 52% en la población adulta, en el grupo etario de 38 a 57 años de edad; según el sexo, 70.8% de los pacientes fueron mujeres, frente a un 29.2% del sexo masculino; respecto al índice de masa corporal, todos los pacientes presentaron un índice de masa corporal elevado, el 45.8% de pacientes presentaron sobrepeso, seguida de un 39.6% con obesidad tipo I y 14.6% con obesidad tipo II; según la procedencia, el 47.9% de los pacientes provienen del distrito de Ate y según el nivel socioeconómico, el 54.16% de los pacientes corresponden a personas con niveles de ingresos menores al sueldo mínimo.
- Del total de pacientes con características de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, el 45.8% presentaron sobrepeso, seguido de un 39.6% de pacientes con obesidad tipo I y un 14.6% con obesidad tipo II.
- La relación entre los grados de la enfermedad de hígado graso no alcohólica y el índice de masa corporal, dio como resultado que para el grado I, el mayor porcentaje corresponde a pacientes con sobrepeso (63.3%) y en el grado II, la mayor parte de pacientes corresponden a obesidad tipo I (47.1%), por último, el grado III el 100% corresponde a obesidad tipo II.
- Para el periodo de julio a diciembre del 2016, en el Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical, se estimó una prevalencia de 47.05% de pacientes con las características de la enfermedad de hígado graso no alcohólica.
- El 63% de los pacientes presenta solo hiperecogenicidad del hígado respecto al riñón, lo cual es correspondiente al grado I o leve, el 35% de los pacientes presenta una disminución en la visualización de los vasos suprahepáticos con hiperecogenicidad del hígado respecto al riñón, lo que corresponde al grado II o moderado y la visualización del diafragma es nula en el 2% de los pacientes, lo cual sumado a las características anteriores corresponden al grado III o grave de la enfermedad.

## **VI. RECOMENDACIONES**

En la presente investigación se evidenció que la mayoría de los pacientes con características de la enfermedad de hígado graso no alcohólica y también un elevado índice de masa corporal son del sexo femenino (70.8%), por lo cual, se recomienda trabajar en charlas en dicho establecimiento, sobre la importancia y las formas de conseguir una alimentación saludable y el desarrollo de una buena actividad física en mujeres.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Caballeria L, Toran P, Auladell M, Pera G. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. Aten Primaria. 2008; 40(8): 419-24.
2. Solana J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Rev Gastroenerol Mex. 2008; 73(1): 105-07.
3. Who.int, Obesidad y sobrepeso [Internet]. Mediacentre: who.int; [citado 10 de Julio de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int>
4. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010; 28(1): 155-61.
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011; 140(1): 124-31.
6. Tagle M, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinagac M, Luna E. et al. Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional. Rev. Gastroenerol. Perú. 2008; 28(4): 323-31.
7. Vidal G. La correlación de la anatomía ecográfica con la anatomía patológica sobre el diagnóstico de esteatosis hepática en el ambiente de ultrasonografía del hospital central de la FAP. 2011: 20-32.
8. Martin A. Castellano G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. [Internet]. Madrid; 2007 [citado 19 de julio de 2016]. Disponible en: [http://www.ecodigest.net/revista/numeros/num\\_1/num\\_1\\_3.pdf](http://www.ecodigest.net/revista/numeros/num_1/num_1_3.pdf)
9. Martin V. Gonzales R. Mendza J. Garcia L, Moreno R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev. Esp Enferm Dig. 2013; 105(7): 409-20.
10. Gomes V. Ribeiro J. Anatomía y fisiología hepática. p.13-36.
11. Autores cubanos. Anatomía y fisiología del hígado y las vías biliares. Editorial Ciencias médicas. vol 5; 2010.

12. Flavia Pedone. Hepatopatías cónicas y soporte nutricional. 2013: 6-19
13. Guyton. Hall. El hígado como órgano. Tratado de fisiología médica. Vol 2. 10th ed. España: McGraw Hill Interamericana de España; 2001, p. 961-981.
14. Kumar, Abbas, Fausto, El hígado y las vías biliares. Patología estructural y funcional. Madrid, Elsevier Saunders, 2007. p. 888-891
15. Castell J. El metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos. Cap.3: 95-123
16. Schlienger JL, Borg J. Métabolismes hépatiques, Encycl Méd Chir Paris, Hépatologie, 7-005- B10, 1999. p. 12
17. Erlinger S. Bile Secretion. In: Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, third ed, W B Saunders, London, 2000, p. 109-120
18. Diagnóstico y tratamiento de enfermedad hepática grasa no alcohólica en adulto. CENETEC [Internet]. 2014 [citado 30 Julio de 2016]: 3-10.
19. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. Hepatology 2010;51:679-89.
20. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol 2008;48:S104-12
21. Pagano C, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome. Further evidence for an etiologic association. Hepatology. 2002; 35: 367-72.
22. Barba J. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. Rev Mex Patol Clin. 2008; 55(4): 216-32.
23. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two hits. Gastroenterology. 1998; 114: 842-4.

24. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990; 12: 1106-1110.
25. Nussbaum MS, Fischer JE. Pathogenesis of hepatic steatosis during total parenteral nutrition. *Surg Annu* 1991; 23: 1-11.
26. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 2007:423-433.
27. Sreekumar CR, Rasmussen D, Nair K, Lindor K. Impaired synthesis of apolipoprotein B-100 in NASH. *Hepatology* 2000; 32: 388.
28. Perez M. Estudio anatomoclínico y fisiopatológico de una serie de 85 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. UCM. 2001: 1-236.
29. Uribe M. Esteatosis hepática, obesidad y comorbilidades. *Rev Gastroenterol Mex*, 2008. 73 (2): 22- 25
30. Sparks CE, Sparks JD, Bolognino M, Salhanik A, Strumph PS, Amatruda JM. Insulin effects on apolipoprotein B lipoprotein synthesis and secretion by primary cultures on rat hepatocytes. *Metabolism* 1986; 35: 1128-1131.
31. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two hits. *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
32. Lizardi CJ, Motola KD, Guevara GL. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma. *Gac Med Mex* 2004; 140(2): S77-S83.
33. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 :104-12.
34. Saverymuttu AH. Joseph AEA. Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J*. 1986; 292: 13-15.

35. Rumack C. Wilson S. Charboneau J. Johnson J. Ecografía abdominal, pélvica y torácica. Diagnostico por ecografía. 3rd ed, p. 95 – 97.
36. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45: 846-54.
37. Garcia C. Enfermedad hepática no alcohólica. CIBERehd. 815-24.
38. Ruffillo G. Gualano G. Fassio E. Tratamiento del hígado graso no alcohólico. [Internet]. Argentina [citado 02 de agosto de 2016]. Disponible en: [http://opge.org/\\_docs/dr\\_fassio.pdf](http://opge.org/_docs/dr_fassio.pdf)
39. Ferreira Gonzales Lucia. Clasificación del sobrepeso y la obesidad [Internet]. España [citado 05 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.meiga.info/escalas/obesidad.pdf>

## **VIII. ANEXOS**

## **ANEXO 01**

### **SOLICITUD DE PERMISO PARA LA EJECUCIÓN DE UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

#### **SEÑOR DIRECTOR DEL CENTRO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO MÉDICO MEDICAL**

Yo, Feria Rodriguez Angelica Beatriz, estudiante de la Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica en el área de Radiología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, solicito un permiso para la ejecución de un trabajo de investigación titulado “ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EVALUADA MEDIANTE IMAGENOLOGÍA ULTRASONOGRÁFICA” en el Centro de Apoyo al Diagnóstico Médico Medical, sede Ate –Vitarte, de esta forma poder ingresar al área de ecografía y hacer la recolección de datos de pacientes que acuden ambulatoriamente a su servicio.

Espero su comprensión y aceptación de mi solicitud a favor de la investigación.

Por lo expuesto.

Lima, 01 de Julio del 2016

.....

Feria Rodriguez Angelica Beatriz

DNI .....

## **ANEXO 02**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Nombre de la institución:** Centro de apoyo al diagnóstico médico medical.

**Nombre del estudio:** Índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica.

**Nombre del investigador:** Angelica Beatriz Feria Rodriguez.

**Dirección del lugar de estudio:** Carretera central Km 6.5, Mz I Lote 17B Ate Vitarte.

### INTRODUCCIÓN

Se le pregunta y consulta si le gustaría ser voluntario en un estudio de investigación médica. Debe leer y firmar este formulario para participar en este estudio. Este documento le dará más información sobre el estudio. Por favor, haga todas las preguntas que sean necesarias antes de decidir si desea participar en el estudio. No debe firmar este formulario si tiene preguntas que no hayan sido contestadas.

El patrocinador.....

Debe ser honesto con el médico del estudio acerca de su historial de salud.

### OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Este estudio se está realizando para determinar cuál es la relación entre el índice de masa corporal y la esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica.

### CUANTO DURARÁ EL ESTUDIO Y CUANTAS PERSONAS ESTARÁN EN ÉL:

El estudio durara el tiempo que se termine de responder las preguntas del cuestionario.

Se espera incluir en este estudio alrededor de 25 personas de 18 años o más.

### QUÉ PASARÁ DURANTE EL ESTUDIO



Si califica para el estudio, el paciente estará por un período aproximado de 30 minutos.

El médico del estudio puede decidir en cualquier visita terminar su participación en el estudio en cualquier momento sin su consentimiento.

### **Procedimientos del estudio:**

Se resolverá la primera parte del cuestionario que consta de algunas preguntas, para continuar se le aplicará la prueba de ecografía de abdomen superior para continuar con la evaluación.

### **POSIBLES RIESGOS**

No existe riesgo alguno de participar en el estudio.

### **POSIBLES BENEFICIOS**

Los beneficios son para la población por el conocimiento del estudio.

### **DIVULGACIÓN DE SU PRIVACIDAD**

Sus registros por estar en este estudio permanecerán en privado.

### **DERECHOS LEGALES**

No perderá ninguno de sus derechos legales al firmar esta forma de consentimiento.

### **INFORMACIÓN DEL CONTACTO**

Investigador responsable: Angelica Beatriz Feria Rodriguez

Número telefónico: 999771801

Email: angelica\_6140@gmail.com

### **SER VOLUNTARIO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Es su elección si quiere participar en el estudio, nadie puede forzarle a participar en el estudio y puede abandonar el estudio en cualquier momento.

## **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN DEL SUJETO**

He leído y entendido las declaraciones en este consentimiento informado. He tenido la oportunidad de preguntar y estoy satisfecho con las explicaciones provistas durante el proceso de consentimiento. Yo consiento voluntariamente participar en el estudio y autorizo usar y revelar mi información e conexión con el estudio. Entiendo que recibiré una copia firmada de esta forma de consentimiento y autorización.

.....

**Nombre del paciente**

.....

**Fecha**

.....

**Firma del paciente**

## **PROYECTO DE LEY LOS DERECHOS DE LOS SUJETOS**

Como un sujeto en investigación, tiene los siguientes derechos:

- 1. Ser informado de la naturaleza y propósito del estudio.**
- 2. Ser informado acerca de los procedimientos usados en el estudio y de cualquier medicamento o dispositivo a ser usado.**
- 3. Ser informado acerca de cualquier efecto secundario, molestia o riesgo que esperamos desde el principio del estudio.**
- 4. Ser informado acerca de cualquier beneficio que puede esperar de este estudio**
- 5. Ser informado acerca de cualquier otro procedimiento, medicamento, o dispositivo que pudiera serte de ayuda, y de sus riesgos y beneficios.**
- 6. Ser informado de cualquier tratamiento médico disponible para ti después del estudio si ocurre algún problema.**
- 7. Dar la oportunidad de preguntar acerca del estudio o de los procedimientos.**
- 8. Ser informado que su consentimiento para estar en el estudio puede ser retirado en cualquier momento. Puede dejar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado.**
- 9. Recibir una copia de la forma de consentimiento firmada y fechada cuando sea necesario.**
- 10. Dar la oportunidad de decidir para estar en el estudio sin forzarlo, fraude o presión.**

### **ANEXO 03**

#### **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE**

**Nombre y apellidos:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_ años

**Género:**

Femenino ☐ Masculino ☐

**Peso y talla:** \_\_\_\_ Kg y \_\_\_\_ metros

**Distrito de procedencia:** \_\_\_\_\_

**Nivel socioeconómico:** Ingreso monetario mensual

≥ S/.850.00 ☐ = S/.850.00 ☐ ≤ S/.850.00 ☐

**Ecografía abdominal:**

- Ecogenicidad del parénquima hepático en relación al riñón:

Hiperecogénico ☐ Isoecogénico ☐ Hipoecogénico ☐

- Visualización de vasos intrahepáticos:

Presente ☐ Ausente ☐

- Visualización del diafragma:

Presente ☐ Ausente ☐

**Esteatosis hepática no alcohólica:**

☐ Grado I: (< 33 %)

☐ Grado II: (Entre 33 al 66 %)

☐ Grado III: (> 66 %)

